Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß

Erfolg der Strahlentherapie bei Retothelsarkom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Johann W. Plaß
aus Falkenau

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Strahlenklinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Heß

Erfolg der Strahlentherapie bei Retothelsarkom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Johann W. Plaß
aus Falkenau

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 1. August 1972
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. Oepen
Referent: Prof. Dr. Heß
Correferent: Prof. Dr. Havemann

INHALTSVERZEICHNIS

I Das Rethothelsarkom in der Literatur 1

Geschichtliches zur Abgrenzung des Retothelsarkoms

Ausgangsgewebe des Retothelsarkoms 4

Retothelsarkom und hämoblastische Systemerkrankung 5

Histologische Differenzierung 7

Zytologische Diagnosemöglichkeiten 9

Klinische Abgrenzungsmöglichkeiten 10

Ätiologische Erwägungen 11

Häufigkeit, Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung, Symptomatik und Prognose 12

II Darstellung des Patientengutes der Universitäts-Strahlenklinik Marburg und der Behandlungsergebnisse 23

Gesamtüberblick über das Patientengut anhand von zwei Kurven 23

Alters- Geschlechtsverteilung 26

Diagnostische Gesichtspunkte 28

Tumorlokalisation 29

Metastasierungsgewohnheiten 30

Stadienverteilung 34

Anamnesendauer bis Beginn der Strahlentherapie 35

Anamnesendauer und tumorfreie Überlebenszeit 37

Gesamtüberlebens- und Sterberaten im Verlauf von 10 Jahren 38

Gegenüberstellung Männer - Frauen 40

Gegenüberstellung zweier Altersgruppen 42

Gegenüberstellung bei vier Ausgangsstadien 44

Aufschlüsselung des Patientengutes nach verschiedenem therapeutischen Vorgehen 46

Therapieart und Ausgangsstadium 48

Überlebens- und Absterberaten bei verschiedenen Therapieartgruppen 49

Vergleich der Fünfjahresüberlebensrate bei verschiedenen Therapieartgruppen unter Berücksichtigung der Stadienverteilung 51

Gegenüberstellung der Überlebensraten bei konventioneller und Hochvolt-Telekobalttherapie 53

Rezidivfreie Zeit bei Applikation verschiedener Herddosen 54

Diskussion der Ergebnisse 56

Zusammenfassung 59

Literaturverzeichnis 62

ERFOLG DER STRAHLENTHERAPIE BEIM RETOTHEL-SARKOM

Das Retothel-Sarkom kann sich in Lymphknoten, Weichteilen und Knochenmark entwickeln. Die Bezeichnung Retothel-Sarkom, heute weitgehend mit dem Begriff Reticulosarkom synonym gebraucht, wurde 1928 erstmalig von OBERLING eingeführt. Sein Verdienst ist es, das von EWING beschriebene Knochensarkom von den eigentlich osteogenen Sarkomen abzutrennen und seinen myelogenen Charakter hervorzuheben. Den Ursprung des Malignoms nahm OBERLING in tumorös entarteten Zellen des reticulo-endothelialen Systems im blutbildenden Knochenmark an. Ob das Ewing-Sarkom mit dem primären Retothel-Sarkom des Knochens gleichzusetzen ist bzw. nur eine Sonderform des gleichen Ausgangsgewebes darstellt oder grundsätzlich von ihm abzutrennen ist, wurde bis in die jüngste Zeit diskutiert. Trotz histologischer Differenzierungsmöglichkeit und etwas größerer Strahlensensibilität halten v. ALBERTINI, E. MUNDT (1951) eine Abtrennung vom Retothel-Sarkom für unnötig, vor allem wegen des gleichen Ursprungsgewebes und dem ähnlichen klinischen Verlauf. Andere Autoren dagegen versuchen Unterschiede auch im klinischen Verlauf, Röntgendiagnostik und Therapiemöglichkeit aufzuzeigen (AHLSTRÖM 1949, MC. CORMACK 1952, HOHL und GRETENER 1955, LEMKE und BONSE 1957). Daß es sich um eng verwandte Tumorarten handelt, ist unbestritten. Lediglich AHLSTRÖM (1943) bestreitet die gemeinsame Abstammung von der Reticulumzelle des Knochenmarks und verweist auf ein eher angioblastisches Geschehen.

Die ungleich häufigeren Retothel-Sarkome der Weichteile, insbesondere des lymphatischen Gewebes, wurden bis 1930 weitgehend als atypische Lymphogranulomatosen oder entdifferenzierte Lymphosarkome diagnostiziert, obwohl bereits 1916 von GHON und ROMAN auf stark vom Normalbild

des Lymphosarkoms abweichende histologische Befunde hingewiesen wurde. In einer Mitteilung über "Das Reticulosarkom der Lymphknoten" trennte ROULET (1930) etwa gleichzeitig mit DE OLIVEIRA das Retothelsarkom vom Lymphosarkom und der Hodgkinschen Erkrankung histologisch ab. Er bezeichnete die Geschwulst als Sarkomart die vom "Reticuloendothel des lymphatischen Gewebes" ausgehe, "Nicht von den Endothelien der Lymphsinus, sondern von den Belegzellen des Gitterfasergerüsts in den Lymphknoten." ROULET (1930, 1939) unterschied drei Formen, den 1. unreifen, syncytialafibrillären Typ, den 2. reifen, faserbildenden und einen 3. Mischtyp. Eine Unterteilung, die sich weitgehend bis heute halten konnte, während die sechs Untergruppen OLIVEIRA's, die morphologisch bei der Polymorphie des Retothel-Sarkoms sicher gerechtfertigt sind und auch später noch bisweilen aufgegriffen (LEIBER,1961) wurden, wenig praktikabel waren und sich nicht durchsetzten. Über die Prognose jedoch gab sich ROULET (1930), obwohl er die Malignität der Tumoren erkannt hatte, noch weitgehend Illusionen hin: "Was nun die Bösartigkeit solcher Gewächse anbetrifft, ist hervorzuheben, daß die meisten sehr langsam wachsen, sich zuerst in den benachbarten Lymphknoten ausbreiten und nur sehr schwer zur Metastase oder zur Generalisierung kommen." Die Fehlerquelle der kleinen Zahl sechs Patienten, alle in frühen Stadien mit leicht operablen Lymphomen (Hals,Axilla) lag diesem Irrtum, den ROULET schon 1932 korrigierte, wohl zugrunde.

Deutlich wird hier gleich zu Anfang der Geschichte des Reticulosarkoms, daß unabhängig von der Histologie, verschiedene Verlaufsformen der Malignität vorliegen können, auf die immer wieder hingewiesen wurde; ROULET (1932), der die Lokalisation für den klinischen Verlauf verantwortlich

machen wollte (er sah Tonsillentumoren als besonders maligne an), MUNDT (1952), der keinen Hinweis auf eine Prognose in Histologie oder Lokalisation findet, obwohl er auf die verschiedenen Verlaufsformen aufmerksam macht, GALL und MALLORY (1942), die die unreiferen Formen ("stem-cell-sarcoma") als die maligneren ansahen, was für die unbehandelten Fälle sicher zutrifft und andere Autoren. ROULET's Arbeit aus dem Jahre 1932 ist wegen zweier anderer Befunde noch interessant. Zum einen wird auf den prä (retothel)-sarcomatösen Charakter der Brill-Symmerschen Erkrankung hingewiesen, zum anderen eröffnete ROULET mit der Beschreibung eines Falles von Retothelsarkom, vergesellschaftet mit lymphatischer Leukämie eine lange Reihe von kasuistischen Veröffentlichungen über gleichzeitiges Vorkommen von Leukosen und Retothelsarkom. Die gleichzeitig damit entstehende Diskussion über Zuordnung des Retothelsarkoms zu den Systemerkrankungen soll unten noch kurz gestreift werden.

In der Folgezeit ging es jedoch um die Abgrenzung des Retothelsarkoms von den Endotheliomen des lymphatischen Systems und der Blutgefäße (RÖSSELE, 1939; ROULET, 1932). Diese Autoren sehen die Gefäßendothelien als stärker differenzierte Gewebsverbände an, was auch seinen Ausdruck noch in der gefäßimitierenden, kreisförmigen Anordnung der Zellen selbst bei entdifferenzierten Endotheliomen findet. RÖSSLE (1939) wendet sich auch entschieden gegen eine andere Auffassung, liegengebliebene embryonale Gewebelager könnten der Ausgangsort der Retothelsarkome sein. Er nimmt vielmehr eine höhere Differenzierungsstufe des Mesenchyms die Stammzellen der Monozyten, als Tumorausgangsgewebe und bezeichnet das Retothel-Sarkom als "aleukämische, lokalisierte Form der Reticulum-Wucherung". Nur andere Ausdrucksformen derselben Reticulumwucherung sollen, abhängig von

dem Differenzierungsgrad, Reticulome, Monocyten-Leukämien, Retothelsarkome und Retothelsarkomatosen sein.

GALL und MALLORY (1942), die zwei Formen des Retothelsarkomes unterschieden, das "stem-cell-lymphoma" und das "plasmocytic lymphoma", nahmen für die erstere Form eine wenig differenzierte reticuläre Stammzelle als Ausgangspunkt an, für die zweite Form ein Ausgangsgewebe, dessen Zellen sich in Richtung der Histiocyten entwickelt haben, also zum Zeitpunkt der malignen Entartung eine höhere Differenzierungsstufe erreicht haben.

Die Beziehungen der Reticulumzelle zu den Leukosen, die wiederholt vergesellschaftet mit Retothelsarkom beobachtet wurden (LORENZ, 1950), wird von einer Reihe von Autoren insofern gesehen, als man pluripotente, quasi mit embryonalem Differenzierungsgrad ausgestattete Reticulumzellen als gemeinsamen genetischen Ausgangspunkt des malignen Geschehens annimmt (LORENZ, 1950, TISCHENDORF, 1951).

RÖSSLE (1939) ist dagegen der Ansicht, daß im postfötalen Leben kein embryonaler Differenzierungsgrad im Reticulum mehr erreicht werden kann, daß also bei Doppelerkrankungen zweier Systeme, das reticuläre und myeloische, wenn auch genetisch miteinander verwandt, getrennt zur malignen Entartung gebracht werden müssen.

Weitgehend gesichert scheint heute, daß die Monocyten-Leukämie Typ Schilling von demselben Gewebe abstammt wie das Retothelsarkom und praktisch nur dessen leukämische Form darstellt, die im generalisierten Stadium auch das primäre Retothelsarkom aufweisen kann (ROULET, 1953).

Die Stellung des Retothelsarkoms innerhalb der Hämoblasten wird durch ein Schema HEILMEYER's veranschaulicht. Auch in der aleukämischen Retotheliose muß man ein malignes Geschehen in Form einer blastomatösen Reaktion des Retothels sehen (ROULET, 1953).

Die Tatsache, daß schon sehr bald nach der histologischen Abgrenzung generalisierte Formen des Retothelsarkoms beschrieben wurden, ließ die Frage nach dem Entstehungsort, unilokulär oder multizentrisch, aufkommen, die in der Folgezeit heftig diskutiert wurde.

AHLSTRÖM (1943) vertritt die streng unilokuläre Entstehung und erklärt die primär, also bei der Erstuntersuchung schon generalisierten Fälle, mit der starken Generalisationsneigung des Retothelsarkoms, das ausgehend von einem maligne entarteten Herd durch die "histohomologe" Metastasierung in kurzer Zeit praktisch das gesamte RHS befallen kann. Die autochtone multizentrische Entstehung mehrerer Herde, die Erkrankung des "Systems", was die nach K.H. BAUER (1963) statistisch unwahrscheinliche Mutation derselben Gewebeart an mehreren Stellen gleichzeitig voraussetzen würde, vertreten E. BAUER (1951), DANCOT (1967), ROULET (1953), LORENZ (1950) u.a., die einen systemspezifischen Reiz annehmen, der ausschließlich über die einheitliche Reaktion des Systems an mehreren besonders exponierten oder geschwächten Stellen zu Blastomen führen kann, bzw. zu Leukosen oder auch zu beidem gleichzeitig. MUNDT (1951) glaubt, daß beide Prinzipien nebeneinander vorkommen. In diesem Zusammenhang müssen auch einige kasuistische Veröffentlichungen gesehen werden, in denen chronische Lymphadenitiden und andere Reizzustände des lymphatischen Systems und der Haut z.B. über längere Zeit zu einem Retothelsarkom geführt haben (GERTLER,1955, E. BAUER, 1951, HERZBERG, 1953).

SCHEMA DER HÄMOBLASTEN

Mutterzelle	Erythroblast	Myeloblast		Lymphoblast	Reticulumzelle	Reticuläre Plasmazelle
		undifferenziert	differenziert			
Systemart. aleukäm.	Erythroblastose	Aleukäm. Myeloblast.	Aleukäm. Myelose	Aleukäm. Lymphadenose	Aleukäm. Retotheliose	Aleukäm. Plasmazellenleukämie
Systemart. leukämisch	Erythräm. Erythroblastose	Leukämische Myeloblasto.	Leukämische Myelose	Leukämische Lymphadenose	Leukämische Retotheliose (Monocytenleukämie) Typ Schilling	Plasmazellenleukämie
Arten der Neubildung:						
Lokaltumor	Erythroblast. Sarkom(?)	Myeloblast. Sarkom, Chlorom		Lympho(cyto)sarkom	Retothelsarkom	Solitäres Myelom, Plasmocytom
Generalis. Tumor	?	Myelosarkomatose		Lympho(cyto)sarkomatose	Reticulosarkomatose	Multiple Myelome, Multiple Plasmocytome

(nach HEILMEYER)

Reticulosen

Unter diesen Aspekten gewinnen die Theorien der virogenen Entstehung von Neoplasmen zumindest als Teilursache bei Retothelsarkomen an besonderer Bedeutung.

HISTOLOGIE

Das Reticulum-Sarkom stellt die lokalisierte, neoplastisch sarcomatöse Veränderung Reticulo-histiocytärer Zellen dar (MUNDT, 1951; TISCHENDORF, 1951; GRIEDER, 1956; AHLSTRÖM, 1943; ROULET, 1930, 1932). Im Gegensatz zu den Reticulosen werden beim Retothelsarkom die perivasculären Interferrenzzonen zunächst fast regelmäßig ausgespart (GRIEDER, 1956). Im allgemeinen unterscheidet man drei Typen, die einem unterschiedlichen Differenzierungsgrad entsprechen, von den Autoren aber verschieden benannt werden (MUNDT, 1952; TISCHENDORF, 1951; LEIBER, 1961; RÖSSLE, 1939; ROULET, 1932, 1952).

1. Unreife Form (von AHLSTRÖM (1943) auch "massive" Form genannt), (im amerikanischen Sprachbereich stem-cell-lymphoma) (GALL, MALLORY, 1942). Diese ist durch dichtgelagerte, zum Teil polymorphe Reticulumzellen gekennzeichnet, die nur sehr wenig intra- und extraplasmatische argynophile Fasern bilden und symplasmatische oder syncytiale Verbindungen eingehen (TISCHENDORF, 1951). Einige Autoren bestreiten bei dieser "Urform des Retothelsarkoms" die Faserbildung (MUNDT, 1952 e.a.,LEIBER, 1961) und bezeichnen es als "sycytial afibrilläres Retothelsarkom, während andere (AHLSTRÖM, 1943; TISCHENDORF,1951 e.a.) auf die wenigen, aber vorhandenen Fibrillen hinweisen, und sie als Differentialdiagnosticum zu entdifferenzierten Carcinomen oder dem Schmincke-Tumor an der Tonsille angeben (DANCOT, 1967; HILLGER und SCHWENKBECHER, 1957).

Die Kernplasmarelation soll im Gegensatz zu anderen Tumorzellen eher zugunsten des "grauwolkigen" nicht deutlich

abgrenzbaren, zusammenfließenden Zytoplasma verschoben sein (TISCHENDORF, 1951).

LEIBER (1961) unterteilt die erste Form noch in drei Untergruppen

a) symplasmatische Form (keine Zellgrenze)
b) syncytiale Form
c) alveoläre Form (wie syncytialer Tumorzellenverband, wird von fibrösem Gewebe eingescheidet).

2. Die reticuläre Form bildet ein vergrößertes (GALL, MALLORY, 1942) argyrophiles Gitterfasernetz, dan dem die Reticulumzellen weidenkätzchenähnlich (SANDRITTER, 1969) aufgereiht sind; Riesenzellbildung ähnlich der Sternbergzellen wie bei Lymphogranulomatose und Mikrozellen sorgen für stark ausgeprägte Polymorphie (TISCHENDORF, 1951; LEIBER, 1961) und zum Teil schwierige Abgrenzung vom Hodgkin-Sarkom und von der Lymphogranulomatose.

Die zahlreich auftretenden Makrophagen sieht LEIBER (1961) als Selbstheilungsbemühungen des befallenen Gewebes an.

Die dritte Form stellt einen Mischtyp zwischen beiden Differenzierungsextremen dar, sodaß also z.B. neben Sycytien auch im größeren Umfang argyrophile Fasern gebildet werden. Sicherlich sind noch mehrere Zwischenformen abgrenzbar. Es ist aber nach dem klinischen Nutzen zu fragen, der nach RÖSSLE's (1939) Ansicht gering ist.

Bei allen drei Formen sind die gewöhnlichen Malignitätszeichen deutlich ausgeprägt; Lymphknoten sind in ihrer Struktur zerstört, ganz vom Retothelsarkom ausgefüllt, das infiltrierend die Lymphknoten-Kapseln überwächst, mit anderen Lymphknoten einen weichen, mit der Umgebung verbackenen Tumor bildet.

Die Mitosenrate ist stark erhöht, Polymorphie und Polychromasie ausgeprägt.

Zum Teil soll auch an aus Magensaft und Sputum gewonnenen Zellen die Diagnose Retothelsarkom möglich sein. Diese und die von TISCHENDORF auf einen hohen Standard entwickelte Zytodiagnostik des durch Tumorpunktion, besonders Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark, gewonnenen Zellmaterials wird von anderen Autoren als zu wenig aussagesicher angesehen. Heute glaubt man, daß ein größeres Gewebstück, etwa ein Lymphknoten, gewonnen durch PE oder Operation für eine sichere histologische Diagnose erforderlich ist (MUNDT, 1952; NEWALL, 1968 e.a.).

Es muß zum Schluß hervorgehoben werden, daß die histologische Diagnose des Retothelsarkoms sehr schwierig werden kann, besonders in der Abgrenzung zu entdifferenzierten Carcinomen und Sarkomen. Mit Skepsis tritt man dann z.B. dem Bericht gegenüber, daß ein Dermatofibrosarkom sich einmal in ein Retothelsarkom, in einem anderen Fall in einen Morbus Hodgkin umgewandelt hat (FISHER, 1966 e.a.).

MUNDT (1956) gibt einige klinische Kriterien zur Differentialdiagnose, die hier kurz tabellarisch angeführt werden sollen.

	Reticuloendo-theliom	Retothel-Sarkom	Mb.Hodgkin	Agranulocyt.
Beginn	akut	schleichend	schleichend	akut und schleichend
Schleim-haut	-	-	-	Ulcerationen
Granulocyt		normal	normal	
Lymphocyt.				normal
Réticulumz. peripher.	selten atyp.	atyp.	uncharak-ter.	normal
Zahl der RZ				
S Ther.	refraktär.	gut anspr.	ansprechend	-
Milzvergr.	+	ø	+	ø

Natürlich ist hier nur ein grober Anhalt gegeben. Die wichtigste differentialdiagnostische Abgrenzung zum Lymphosarkom ist klinisch noch weniger möglich. Die Konsistenz der befallenen Lymphknoten ist zwar ein unzuverlässiger Wegweiser, aber im allgemeinen sollen retothelsarkomatöse Lymphknoten weich mit der Umgebung verwachsen sein; weicher jedenfalls als Ca-Metastasen (LÜDERITZ, 1952). Abhängig von Reticulingehalt kann die Konsistenz jedoch beträchtlich zunehmen (MUNDT, 1951). Es bleibt nur die geweblich-pathologische Differenzierung. MELAMED (1963) gibt an, bei 71 Retothelsarkomen in 75% die Diagnose aus Ascites oder Pleurapunktaten gestellt zu haben; leider gibt er nicht die Stadien an, die die Patienten inzwischen erreicht haben.

3. Ätiologische Erwägungen

Die Ursache Retothelsarkom muß heute noch als unbekannt angesehen werden, obwohl immer wieder mögliche Auslöser bei klinischen Beobachtungen angegeben werden.

E. BAUER nimmt einen chronischen Reiz, chemisch oder infektiös an, der über eine rückbildbare, organspezifische Hyperplasie (Tonsillen) zu einer malignen Entartung führen kann. Der häufige Tonsillenbefall gerade bei Rauchern ist auch für BARTH (1965) e.a. ein Anlaß, ätiologische Zusammenhänge zu vermuten, ebenso wie das Retothelsarkom auf dem Boden chronischer Tonsillitiden. Eine virale Genese kann man vermuten, wenn man sich die Untersuchungen MILLIAN, MILLER und SCHÄFFER (1965) vergegenwärtigt. Sie fanden bei Patienten mit Retothelsarkomen signifikant niedrigere, komplement-bildende Antikörper gegen die Herpes-simplex, Mumps und Parainfluenza (drei) Erreger. In dieselbe Richtung könnte man STANSLYS (1968) Beobachtungen interpretieren, dem es gelang, zellfrei ein Retothelsarkom auf BAL-B/-c Mäuse zu übertragen. Ob das Sarkom nun multifaktoriell von relativ unspezifischen Mutagenen ausgelöst wird oder hauptsächlich durch ein einziges, bleibt zu klären.

HÄUFIGKEIT, LOKALISATION, ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG, SYMPTOMATIK UND PROGNOSE

In einer größeren Statistik von GOES (1953) mit mehr als 3000 Sarkomen waren 4,1% Retothelsarkome. Das Retothelsarkom entwickelt sich vorwiegend im lymphatischen Reticulum, das fast über den gesamten Organismus verteilt ist. Die obere Körperhälfte soll mit 80% häufiger befallen werden als die untere. Besonders bevorzugte Primärlokalisation sind der Nasen-Rachenraum, Tonsillen und Halslymphknoten (MUNDT, 1957; AHLSTRÖM, 1943; GREIFENSTEIN, 1937; A. BAUER, 1957). Das Retothelsarkom stellt nach AHLSTRÖM (1943) über 10% der tumorös-neoplastischen Prozesse des Nasen-Rachenraumes. Wichtigste Komplikation des Retothelsarkoms im Hals-Kopf-Bereich sind die Schädelbasismetastasen und Infiltrationen per continuitatem, die zu Hirnnervenparesen führen können (MUNDT, 1957; AHLSTRÖM, 1943).

Das primäre Retothelsarkom des Intetinaltraktes, insbesondere des Magens, nimmt ebenfalls in verschiedener Hinsicht eine Sonderstellung ein. Nach GARIBOLDI sind etwa 2% aller Magentumoren, nach RODEWALD (1958), der auf ein größeres Zahlenmaterial zurückgreifen kann (541), 7,6% Retothelsarkome. Frauen sollen vom Magen-Retothelsarkom häufiger betroffen sein (4:1) (SCALFATI, 1954). Dazu kommen noch die häufigen Metastasen in den Magen, auf die RODEWALD (1958) besonders hinweist. Nach VIRCHOW's Regel ein Hinweis auf die ausgeprägte Metastasierungsneigung des Retothelsarkoms sind. Angesichts dieser Häufigkeit ist der von vielen Autoren angenommene relativ günstigere Verlauf bei Lokalisation

am Magen hervorzuheben (GARIBOLDI, 1960; RODEWALD, 1958; SCALFATI, 1954). Nicht selten soll sich ein Retothelsarkom des Magens durch Ulcus äußern (MUNDT, 1957).

Die theoretisch fast ubiquitäre Entstehungsmöglichkeit des Retothelsarkoms im RHS wird laufend durch Veröffentlichungen casuistisch untermauert. So beobachtete HOLZNER (1962) e.a. primäre Retothelsarkome der Lunge, COHEN (1955) vier Retothelsarkome des Hodens, WINSHIP (1954) ein Retothelsarkom der Glandula Thyreoidea, PELLISIER (1953) ein Sarkom der Leber, das von den Kupfer-Zellen ausging. Auch Organe mit geringerem RHS-Anteil sind darunter.

MUNDT (1951); (1956) glaubt keine besondere Altersdisposition wohl aber eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts beobachten zu können. Die meisten Autoren geben jedoch einen Altersgipfel im 6. - 7. Lebensjahrzehnt an. Bei den Männern liegt er 5 - 10 Jahrzehnt früher als bei den Frauen (KIM e.a., 1963; KUPFER, 1964; BERGSTEINOVA e.a., 1967; HOPPE e.a., 1968; GALL e.a., 1942).

Daß Kinder nicht vom Retothelsarkom ausgenommen werden, ja sogar im Kindes- und Jugendalter eine Art "Vorgipfel" zustande kommt, merkt BORELLA (1964) an.

Entsprechend den meist schleichenden Beginn sind die Frühsymptome des Retothelsarkoms diskret. Nur bei Erstmanifestation in sichtbaren Lymphknoten-Gruppen führt deren Schwellung frühzeitig zum Arzt; zum Teil werden diese längere Zeit verkannt oder nicht konsequent genug geklärt. Allgemeinsymptome, wie erhöhte BSG oder Fieber treten deutlicher erst im fortgeschrittenen Stadium auf.

Insbesondere die BSG erweist sich anfangs manchmal noch als normal oder nur geringfügig erhöht (MEDILL, MUNDT, 1952; DÖHRING).

Das Fieber kann im Generalisationsstadium dem Typ PEL-EBSTEIN sein (HOHL, 1955; MUNDT, 1956). Dann ist auch die BSG stark erhöht (häufig über 100 E nach Westergren in der ersten Stunde). Im Differential-Blutbild fällt eine sich verstärkende Lymphopenie auf (MUNDT, 1956). Auch werden atypische Retikulumzellen im peripheren Blut gefunden. BOREKLA (1964) gibt an, daß sich bei Kindern in 40% der von ihm beobachtete Retothelsarkom eine terminale atypische Leukämie (wahrscheinlich Monocyten-Leukämie entwickelt hat. Auch eine sogenannte Begleitreticulose ohne atypische Zellen wird beobachtet (TISCHENDORF, 1951; MUNDT, 1951).

Die sonst selten befallene Milz (E. BAUER, 1951; AHLSTRÖM, 1943; MUNDT, 1956; KAUFMANN, 1966) wird im Generalisationsstadium häufig nicht verschont, auch nicht die Leber (LORENZ, 1950; SAUER e.a., 1966; HOLZNER, 1962). Regelmäßig bildet sich eine Anaemie und zum Teil auch eine Lymphopenie aus (HOHL, 1955).

Die generelle Tendenz der Retothelsarkome, frühzeitig ulcerierend zu zerfallen, auf die schon bei der Magenlokalisation hingewiesen wurde, hat ihre besondere Bedeutung auch bei Tonsillen-Retothelsarkomen. Ulcerierte und sarcomatöse Tonsillen kommen nebeneinander vor und verhindern nicht selten eine Frühdiagnose (KINDLER, 1939; HILLGER, 1957; HOHN, 1957).

Erwähnt sollen hier auch noch die primären Knochen-Retothelsarkome werden, die PARKER und JACKSON 1938 von dem

Ewing-Sarkom abgetrennt haben und die in gewisser Weise auch gegenüber dem Weichteil und lymphatischen Sarkom hervorzuheben sind. Regionäre Lymphknoten-Metastasen sollen zwar vorkommen (LEMKE e.a.,1957), jedoch gegenüber den Lungen-und Skelett-Metastasen an Bedeutung und Häufigkeit abfallen (FRÜHLING e.a., 1954). Auch beobachteten verschiedene Autoren eine geringe Metastasenneigung (MEDILL, 1956; CACHIN e.a., 1967; MICELI e.a., 1965). Das häufig hohe Begleitfieber (FRÜHLING, 1954) und stark beschleunigte BSG, Schmerz und Gliedmaßenrötung gibt nicht selten zu Fehldiagnosen in Richtung Osteomyelitis Anlaß. Die Diagnoseverzögerungen sind entsprechend lang. (FRÜHLING, 1954; MEDILL, 1956; LAUWERS). Röntgenologisch imponiert der osteoklastische Prozeß als fleckige Aufhellung (MEDILL, 1956; BONSE e.a., 1957). Auch das Periost und die umgebenden Weichteile zeigen reaktive Begleiterscheinungen (LEMKE e.a., 1957; BONSE e.a.).

Nicht selten sind allerdings scheinbar primär generalisierte Krankheitsbilder mit foudroyantem Verlauf und entsprechend deutlichen klinischen Zeichen. Hierbei wird selten noch ein Primärtumor abgegrenzt. Ob ein primär generalisiertes Geschehen oder das Spätbild eines über längere Zeit symptomarm gewachsenen Primärtumors (z.B. in den retroperitoneal Lymphknoten vorliegt (AHLSTRÖM, MUNDT, 1956), kann durch diagnostische Maßnahmen z.B. Lymphographie, nicht abgeklärt werden.

Im allgemeinen nimmt man einen foudroyanten Verlauf des unbehandelten Retothelsarkoms an, der sehr bald zur Retikulumsarkomatose führt (AHLSTRÖM, 1943; MUNDT, 1956; ROULET, 1932).

Einige Autoren weisen jedoch auf sehr langsam verlaufende, ja stationäre Prozesse hin, deren Behandlung oft schon

jahrelange Anamnesen vorausgingen (MUNDT, 1951; ROULET, 1930).

Die unterschiedliche Metastasierungstendenz ist teils durch die primäre Lokalisation bedingt, z.B. bleiben Knochen-Retothelsarkome länger stationär (LAUWERS, 1960; MEDILL, 1956), während man den Tonsillensarkom stärkere Generalisationsneigung nachsagt (HOHL e.a., 1955). Es soll bereits eine latente Generalisierung vorliegen, wenn die Hals-Lymphknoten auf einer Seite bis in die Supraclaviculargrube befallen sind. Zumeist läßt sich die Metastasierungsneigung jedoch weder mit dem histologischen Typ, noch dem Alter des Patienten, noch mit der Primärlokalisation korrelieren (NEWALL, e.a., 1968). Der Metastasierungsweg des Retothelsarkoms, der häufig springenden Charakter hat, ist zunächst vorwiegend lymphogen in die Nachbarlymphknotengruppen und dann von einer gewissen Tumorgröße an hämatogen. Eine histohomologe Bevorzugung läßt sich erkennen (MUNDT, 1956; AHLSTRÖM, 1943; DANCOT, 1967).

Die Prognose ist, wie bei allen malignen Tumoren mit starker Metastasierungsneigung, in erster Linie von dem Stadium abhängig, in dem eine konsequente Therapie einsetzt (DANCOT, 1967).

THERAPIE

ROULET beobachtete 1932 nach Exstirpation von reticulo-sarcomatösen Tumoren mehrere Fälle mit foudroyanter Generalisation. Diese und ähnliche Erfahrungen veranlaßten viele Autoren in der Folgezeit weitgehend zurückhaltend, ja ablehnend, den chirurgischen Therapieversuchen am Retothelsarkom gegenüberzustehen (EIGLER, e.a., 1936). Einige sahen sogar in einer Probeexzision die Gefahr der iatrogenen Ausbreitung (HOHL, e.a., 1955; DANCOT, 1967). Der Wert einer sicheren Diagnose dürfte jedoch den in der Literatur unterschiedlich beurteilten diagno tischen Eingriff rechtfertigen. Diese ablehende Haltung gegenüber allen chirurgischen Maßnahmen fiel um so leichter, als schon sehr bald die ausgesprochene Strahlensensibilität des Retothelsarkoms bekannt wurde,und eine relativ wirkungsvolle Therapiemöglichkeit gegeben war (RÖSSLE, 1932; ROULET, 1932).
HOHL und GRETENER (1955) haben folgende Empfindlichkeitsreihe bei verwandten malignen Tumoren im Bezug auf die Strahlentherapie aufgestellt:
Lymphosarkom > Lymphogranulomatose < Retothelsarkom.

Die chirurgische Therapie wurde aber nie ganz verdrängt (KINDLER, 1939); inform der kombinierten Therapie mit Nachbestrahlung wurde und wird sie mit großem Erfolg bei lokalisiertem Tumor angewendet(GOES, 1953; GREIFENSTEIN, 1937; HOPPE, 1968; SAUER, 1966, TESKE, 1964; WEISHAAR, 1958). Inwieweit die besseren Erfolgsziffern dieser Therapieart lediglich die günstigeren Ausgangsstadien, auf die man sich hierbei beschränken

muß, widerspiegeln, bleibt noch zu klären. BERGSTEINOVA, e.a. (1967) halten den chirurgischen Eingriff bei Retothelsarkom hinsichtlich der Prognose für unwesentlich, leichte Vorteile sollen höchstens bei Magen- und Tonsillenretothelsarkom bestehen. Ebenso glauben HOHN, e.a. (1957); R. BAUER (1953); GOES (1953), daß mit der Strahlentherapie gleiche Ergebnisse wie mit der kombinierten Therapie zu erzielen sind.

In der Literatur werden aber auch Erfolge durch alleiniges chirurgisches Vorgehen berichtet. SCALFATTI (1954) operierte ein Magenretothelsarkom, dessen Trägerin sieben Jahre rezidivfrei blieb.

Als Therapie der Wahl wird jedoch von den meisten Autoren die kombinierte chirurgische-Strahlentherapie angesehen (ANAVERI, 1961; K.H.BAUER, 1963; BORELLA, 1964; ENNUYER, 1967; NEWALL, e.a., 1968; POLVANI,1956). Den Beobachtungen, wonach primär strahlenresistente Retothelsarkome auftreten können, steht man heute allgemein skeptisch gegenüber (HOHN, e.a., 1957; HOHL, e.a., R.BAUER, 1953) und ist geneigt, sie in die histologische Fehldiagnosen einzureihen, was bei der Kompliziertheit der histologischen Differentialdiagnose nicht verwundert. MUNDT (1956) glaubt sogar, die Strahlensensibilität des Retothelsarkoms bei gewissen Abgrenzungen als Diagnosticum ex iuvantibus benutzen zu können. Das häufig beschriebene Strahlenresistentwerden des Retothelsarkoms nach der 2. oder 3. Bestrahlung (GROß, 1957; BOCK, MUNDT, 1951, YOUNT, 1967,e.a.) haben wiederum andere Autoren nicht beobachten können. (HOHN, 1957; GOES, 1953). HOPPE e.a.(1969) glauben, daß in erster Linie die schlechte Abwehrlage des Ge-

samtorganismus eine Generalisierung trotz Bestrahlung ermöglicht. GOES (1953) bestrahlte mehrfach erfolgreich Rezidive mit der Erstherddosis von 2400 R. Ebenso konnte LAUWERS (1960) mehrere Rezidive und Metastasen primärer Knochenretothelsarkomen bei drei Patienten durch Strahlentherapie über längere Zeit beherrschen.

Eine andere Streitfrage ist die Tumorvernichtungsdosis geblieben: Obwohl vereinzelt von Heilungen über 10 und mehr Jahre nach Applikation einer HD von etwa 1000 R berichtet wurde (LAWRENCE, 1962), ist man von der niedrigen Dosierung abgekommen.

POLVANI e.a. (1958) sahen zwar bei 600 - 800 R HD schon Rückbildungen des Tumors, die Rezidivneigung war jedoch hoch, sodaß diese Autoren die therapeutische HD bei 2500 - 3000 R annehmen. Nach Herddosen von 1000 R sah STASEK (1967) 80% Rezidive und fordert eine therapeutische HD von mindestens 4000 R.

HOHL e.a. (1955) fanden dagegen keine Lokalrezidive bei einer mittleren Herddosis von 2400 R, die sie als Herdvernichtungsdosis aussprechen. PROSNITZ e.a. (1969) fordern mindestens 3000 R HD für curative Zwecke, die Rezidivquote niedrigerer Dosen geben sie mit 68% innerhalb von fünf Jahren an, während sie bei 3000 R um 25% liegt und sich nach dem dritten Jahr nicht mehr steigert.

BERGSTEINOVA (1967); NEWALL e.a. (1968) sehen als niedrigste Herdvernichtungsdosis 2000 R an, gehen jedoch häufig bis zu 6000 R HD. ENNUYER e.a. (1967), HILLGER e.a. (1957), HOHN e.a. (1957), MICELI e.a. (1960),

SCHREYER e.a. (1969) fordern als Minimaldosis am Herd 4500 - 5000 R. Gegen allzu hohe Dosen sprechen sich HOPPE e.a. (1969) und WEISHAAR (1958) aus, die dabei eine Reduzierung des Allgemeinzustandes und anschließende Generalisation beobachteten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle Autoren die therapeutische Tumorvernichtungsdosis bei 2000 R ansetzen. Oft werden jedoch höhere Dosen bis6000 R eingestrahlt, wobei der therapeutische Wert über 3500 R umstritten ist.

Herddosen unter 2000 R halten lediglich COOK e.a. (1960) für ausreichend (sie bestrahlten mit 1200 - 1600 R in kürzest möglicher Zeit). Die Herddosis wird übereinstimmend unabhängig von der Lokalisation und histologischen Differenzierungsgrad des Retothelsarkoms angegeben. Die Telekobalttherapie wird heute weitgehend vorgezogen; für oberflächliche Lymphknoten die Bestrahlung mit schnellen Elektronen.

Die prophylaktische Bestrahlung der Lymphabflußwege wird im allgemeinen für sinnvoll gehalten bei lokalisiertem Retothelsarkom. Sie ist jedoch nicht immer erfolgreich und keineswegs schematisch anzuwenden, da das Retothelsarkom springend metastasiert, (BORELLA (1964), NEWALL (1968) also auch schon frühzeitig unter der Bestrahlung sich hämatogen ausbreiten kann. NEWALL (1968) beobachtete nur in zwei von 103 Fällen Metastasierung auf dem zu erwartenden Lymphweg.

Die Therapie mit Cytostatika und radioaktiven Isotopen bleibt in erster Linie den generalisierten Fällen vorbehalten (HOPPE e.a., 1969). Während GROß (1957)

HOHN (1957); SCHULTE-BRINKMANN (1963) und YOUNT (1967) palliative Erfolge, ja längere Remissionen besonders mit Cyclophosphamid und Vincristin-Sulfat berichten, lehnen BAUER (1957) und viele andere die Chemotherapie rundweg ab. Sie zeigen, daß bei dem Vergleich Ganzkörperstrahlentherapie/Chemotherapie an Patienten mit generalisierten Retothelsarkomen die cytostatisch behandelten Patienten im Durchschnitt nur drei Monate im Gegensatz zu 8,4 Monaten bei Bestrahlung überleben.

Alle klinischen Beobachtungen weisen darauf hin, daß simultane Chemo-Strahlentherapie hinsichtlich des klinischen Verlaufs keine Besserung bringt (BAUER,R. (1953); WEISHAAR (1958).

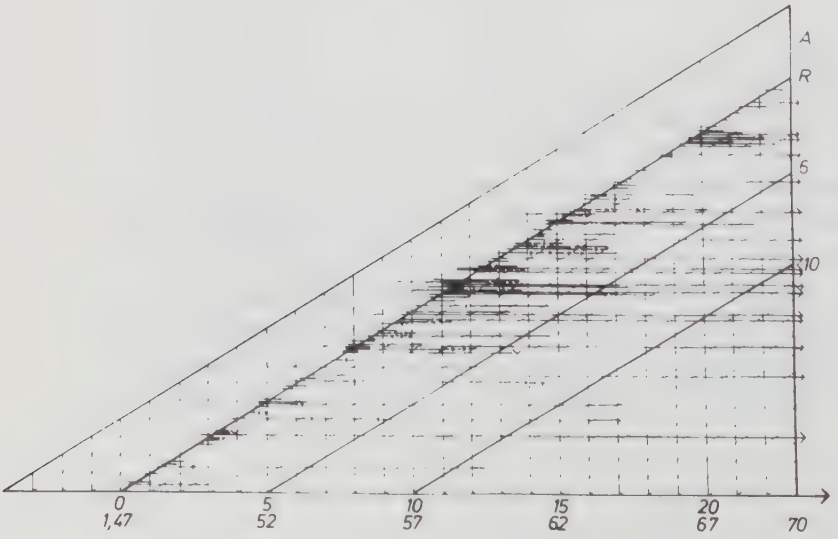
Im Tierversuch an R-F-Mäusen mit Retothelsarkom konnte diese Beobachtung von WOENKHAUS e.a.(1965) noch erhärtet werden: Die Simultanbehandlung brachte eine deutliche Lebensverkürzung. Die alleinige Chemotherapie sowie die Chemotherapie nach Strahlentherapie zeigten sich ebenfalls der alleinigen Strahlentherapie unterlegen.

Radioaktiver Phosphor (P 32) sowie Gold (Au 198) ließen sich nur palliativ einsetzen (BAUER, R. (1953); HOHL e.a. (1955). Relative Erfolge sahen RUBIN e.a. (1964) mit Au 198 besonders bei Leber- und Milzbefall. An größeren Lymphknotenpaketen war keine Rückbildung unter der Behandlung zu sehen. Die Autoren beobachteten jedoch mehrfach Knochenmarkhypoplasien schon bei der relativ niedrigen Dosis von 50 μ Ci. Die Versuche, ebenso wie Kontrastmittel radioaktive Lösungen mit längerer Verweildauer auf dem Lymphweg an den Herd

zu bringen, erbrachten nur bei kleineren Tumoren Erfolge.

PATIENTEN DER MARBURGER STRAHLENKLINIK MIT RETOTHELSARKOM UND DEREN BEHANDLUNGSERGEBNISSE

In dem Zeitraum 1947 - 1968 wurden in der Strahlenklinik Marburg 102 Patienten mit histologisch gesichertem Retothelsarkom behandelt. Außerdem eine Patientin mit klinisch begründetem Verdacht auf Retothelsarkom, die jedoch eine PE ablehnte. Zwei Patienten sind während des Beobachtungszeitraumes in die DDR verzogen. Zur Auswertung stehen uns die Daten von 98 Patienten zur Verfügung, gewonnen aus Nachuntersuchungen und schriftlichen Anfragen bei auswärtigen Kliniken, Hausärzten und Einwohnermeldeämtern. Die Daten wurde ohne Bereinigung in Tabellen und Kurven dargestellt, die eine Übersicht erleichtern sollen. An den Anfang wollen wir zwei Graphiken stellen, die einen groben Gesamtüberblick über den zeitlichen Krankheitsablauf der beobachteten Patienten ermöglichen.
Graphik I:

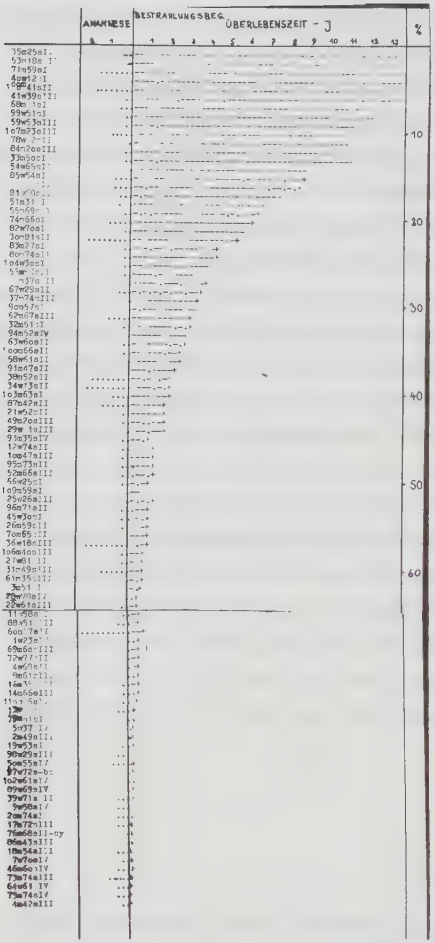


Aus der ersten Darstellung (nach KAUFMANN, (1966) modifiziertes BECKERdiagramm) kann man Anamnesedauer und Überlebenszeit sowie Rezidivhäufigkeit, gekennzeichnet durch ein + im Verlauf der Kennlinie, ersehen. Die Patienten-Kennlinien sind in chronologischer Reihenfolge auf der schrägen gestrichelten Achse, die den Bestrahlungsbeginn kennzeichnet, aufgeführt. Ende der Kennlinie ohne Pfeil bedeutet Tod des Patienten zu diesem Zeitpunkt. 17 Patienten lebten am 1.1.1970. Außerdem ist die Beobachtungszeit = relative Zeit aus der Graphik ersichtlich (die senkrechten Zeitachsen geben die Kalenderzeit = absulute Zeit an, während die schrägen Zeitachsen die relative Zeit kennzeichnen). Von den noch lebenden Patienten wurde keiner kürzer als ein Jahr nach Bestrahlung und nur vier kürzer als fünf Jahre nach Bestrahlung beobachtet. Die längste Beobachtungszeit eines noch lebenden Patienten betrug 19,5 Jahre. Die Beobachtungszeit der Verschollenen (mit V gekennzeichnete Linien) betrug 5,4 bzw. 0,4 Jahre). Auffallend an dieser chronologischen Darstellung sind Häufungen der in Marburg wegen eines Retothelsarkoms behandelten Patienten an vier Zeitabschnitten:

1. 1948
2. 1954/55
3. 1958
4. 1967/68

Eine Tatsache, die, sollte sie nicht zufällig sein, und auf zeitweise besseren Diagnosebedingungen beruhen, von uns nicht erklärt werden kann. Es wäre höchstens auf eine ähnliche Beobachtung von HOHL e.a. (1955) zu verweisen, die ebenfalls 1948 - 1951 einen sprunghaften Anstieg ihrer Patientenzahl mit Retothelsarkom beobachteten.

Graphik II:

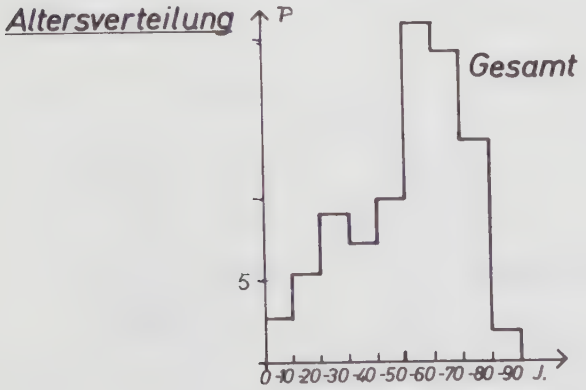


In Tafel II sind die Patienten nach Überlebenszeit, gerechnet vom Beginn der Strahlentherapie, geordnet, so daß durch die Verbindung der Endpunkte der Verlaufslinien eine grobe Überlebenskurve hergestellt werden kann, deren Prozentsätze am Rande überblicks-

weise abgelesen werden können. Dargestellt sind außerdem Anamnesendauer, Ausgangsstadium des Retothelsarkoms bei Diagnosestellung sowie Alter und Geschlecht. Der Tod eines Patienten ist durch ein + gekennzeichnet. Ein Punkt gibt an, daß Rezidive erneut bestrahlt werden mußten. Einfacher Abbruch der Kennlinie heißt, daß der Patient am Stichtag 1.1.1970 noch lebte.

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 54,6 Jahre. Die Männer erkrankten im Durchschnitt früher als die Frauen (52,7 Jahre - Männer;56,2 Jahre - Frauen). Der jüngste Patient war ein Jahr alt, der älteste 81 Jahre. Die Verteilung in den Altersstufen, nach 10 Jahren unterteilt, ist aus Abbildung III zu entnehmen.



Der Gipfel befindet sich im 6. Lebensjahrzehnt. Auffällig ist ein Vorgipfel im 3. Lebensjahrzehnt, der bei den Frauen ganz besonders ausgeprägt ist (Abbildung IIIa), in unserem Patientengut bei den Männern völlig fehlt, bei denen ein kontinuierlicher altersabhängiger Häufigkeitsanstieg zu beobachten ist.

Abb.IIIa:

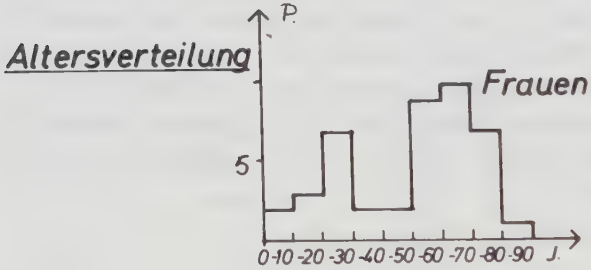
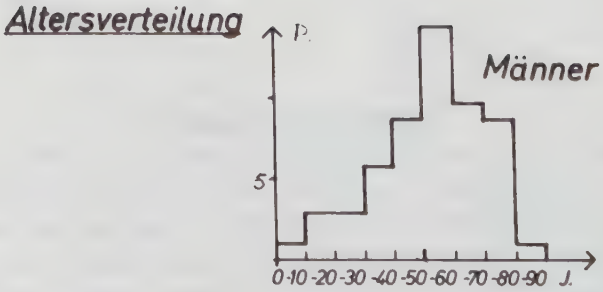


Abb.IIIb:



Männer erkranken offensichtlich häufiger an Retothelsarkom als Frauen: Etwa im Verhältnis 1:1,33. Mit diesem Verhältnis liegen unsere Beobachtungen leicht unter denen älterer Statistiken. KUPFER (1964) errechnete aus acht verschiedenen Statistiken ein Verhältnis von Männer zu Frauen = 1:1,6 absolute Zahlen: 636:1031 während seine eigenen Patienten 1:1,2 verteilt waren, etwa wie bei HOHL e.a. (1955). Ob hier eine Tendenz sichtbar wird, bleibt abzuwarten.

DIAGNOSTISCHE GESICHTSPUNKTE

Als einzig beweisendes Diagnostikum wurde die histopathologische Gewebeuntersuchung angesehen. Das Material zur Erstdiagnose wurde dreimal durch Punktion 63mal durch Probeexcision und 32mal durch Operation gewonnen. Der Wert der Punktion ist umstritten. In den letzten 15 Jahren wurde nicht mehr auf diese Weise Gewebe gewonnen. Die Diagnosen wurden größtenteils an dem Pathologischen Institut der Universität Marburg gestellt.

Die BSG nach WESTERGREN gemessen bei Diagnosestellung bzw. kurz danach, konnte nicht mehr bei allen Patienten in Erfahrung gebracht werden. Trotzdem scheint uns das Teilergebnis mitteilenswert:

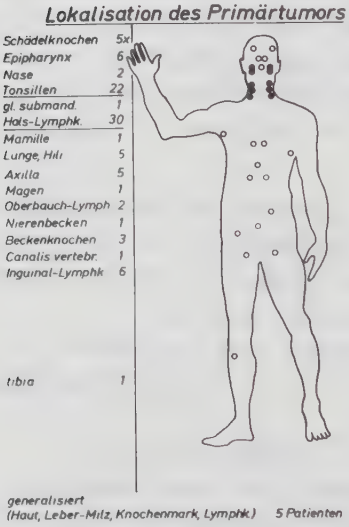
bei 17% wurde die BSG normal oder kaum erhöht
31% leicht erhöht
34% erhöht
und nur bei 18% stark erhöht gefunden.

Letztere Patienten befanden sich fast ausnahmslos im Stadium der Generalisation, während die erste Gruppe weitgehend das Stadium I des lokalisierten Retothelsarkom repräsentiert. Zusammenfassend können wir sagen, daß die BSG eine Auskunft über die Aktivität des Tumors

gibt, im lokalisierten Anfangsstadium jedoch keineswegs erhöht sein muß, sondern häufig normal angetroffen wird. So ist auch zu beobachten, daß bei abgeschlossener Bestrahlung mit Herdvernichtungsdosis häufig die BSG wieder normalisiert ist.

TUMORLOKALISATION

Die Skizze 4 gibt überblicksweise Auskunft über die Topographie der primären Entstehungsorte.

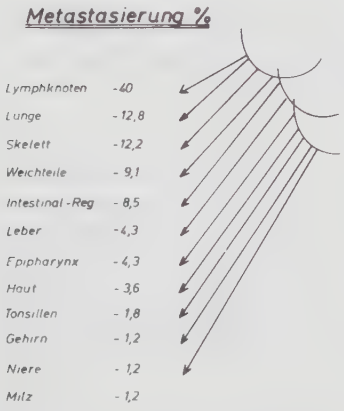


Bei 5 Patienten konnte aufgrund des fortgeschrittenen

Stadiums keine Primärlokalisation mehr festgestellt werden. - In die Diskussion eines primär generalisierten Beginnes wollen wir hier nicht eintreten. Auffallend ist, daß über 2/3 der Patienten einen Erkrankungsbeginn im Kopf/Halsbereich aufweisen. Ein weiterer Schwerpunkt, die Inguinallymphknotengruppen, waren primär fast nur bei Frauen befallen (4 von 6). Die in der Literatur häufiger beschriebenen Magenretothelsarkome wurden hier nur bei einem Patienten beobachtet. Bei 10 % der Patienten waren Knochen der primäre Entstehungsort.

METASTASIERUNG

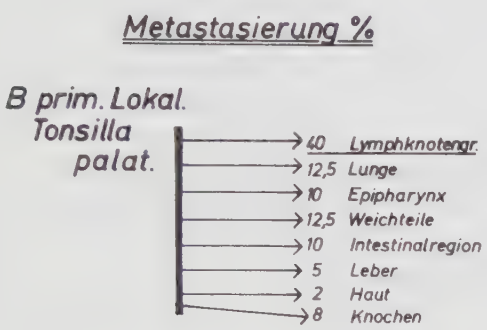
Die häufig beschriebene Metastasierungsneigung des Retothelsarkoms soll durch Skizze 5 dargestellt werden.



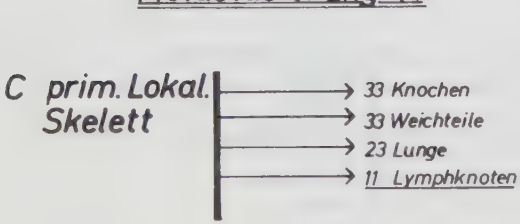
Auch bei unseren Patienten war der histohomologe Metastasierungstyp (AHLSTRÖM 1943) deutlich ausgeprägt. Annähernd 50 % aller auftretenden Metastasen wurden im lymphoretikulären Gewebe gefunden. Dabei ist zu beobachten, daß die Lymphographie, die allein einen Befall tieferer Lymphknotengruppen diagnostisch aufklären kann, erst in den letzten 4 Jahren bei unseren Patienten routinemäßig angewendet wurde. Es ist also anzunehmen, daß die Lymphknotenbeteiligung im allgemeinen noch höher liegt. Die Metastasierung in das Intestinum umfaßt zum größten Teil die Intestinallymphknoten. Eine Magenmetastase sahen wir nicht. Eine klinisch ausgeprägte hepato-lienale Beteiligung wurde nur bei 3 Patienten registriert. Ein Patient mit Magenretothelsarkom entwickelte ausschließlich Milzmetastasen. Mit 4,3 % sind noch die Epipharynxmetastasen hervorzuheben, die eindrucksvolle neurologische Bilder machen, sobald Hirnnerven durch Infiltration der Schädelbasis betroffen sind.

Das springende Metastasierungsverhalten wurde mit leichten Abweichungen generell vorgefunden. Aus den Skizzen 5 a - e gehen die Metastasierungswege bei den einzelnen Primärlokalisationen hervor.

So ist bei primärem Befall der Halslymphknotengruppen die Lungen- und Mediastinalbeteiligung mit 20% ausgesprochen hoch. Bei Tonsillenretothelsarkom beobachtet man die höchste Metastasierungsrate von 10% in den Epipharynx bzw. Schädelbasisbereich.

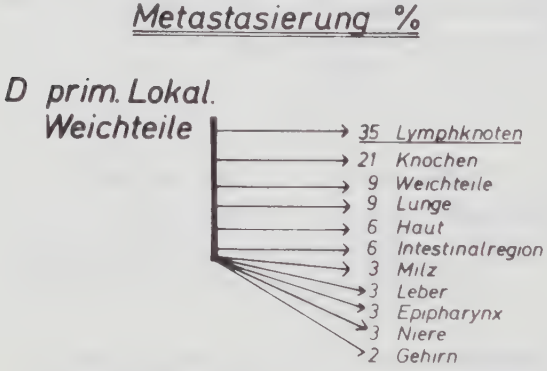


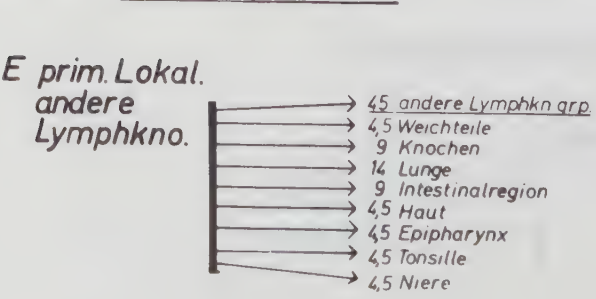
Einem prinzipiell anderen Metastasierungstyp folgen die Knochenretothelsarkome. Sie imitieren in etwa die Metastasierungsgewohnheiten der primär osteogenen Sarkome.



So ist die Lungenbeteiligung mit 23 % hier am höchsten. Ausgesprochen bemerkenswert ist aber die Neigung, erneut andere Skeletteile metastatisch zu befallen. Lymphknotenbeteiligungen machen hier nur 11 % aller Metastasen aus. Mit unseren Beobachtungen fallen wir keineswegs aus dem bisher beschriebenen Rahmen (SCALFATI, 1954).

Skizze 5 d und e stellen die Metastasierungsneigung bei primärer Weichteillokalisation sowie Lokalisation in Lymphknotengruppen außerhalb des Halsbereiches dar. Die Skelettbeteiligung ist bei primärer Weichteillokalisation mit 21 % deutlich erhöht. Weiterhin ist die histohomologe Metastasierungsneigung zu beobachten. Ansonsten ist das Bild verhältnismäßig uncharakteristisch.





Nur bei 10,2% der Patienten entwickelten sich vor und nach der Therapie keine Metastasen.

STADIEN

Nach internationalen Gepflogenheiten teilten wir unsere Patienten in Stadien, entsprechend der Tumorausbreitung bei Behandlungsbeginn ein. Um den Besonderheiten der Metastasierungsgewohnheiten des Retothelsarkoms gerecht zu werden, mußten wir einige Modifikationen anbringen.
Stadieneinteilung:

I. 1 Organ; 1 Lymphknotengruppe; 1 Skeletteil
II. 1 Organ + 1 regionäre Lymphknotengruppe; 1 Lymphknotengruppe + Nachbarlymphknotengruppe
III. 2 Lymphknotengruppen + 1 entfernte Lymphknotengruppe; 1 Organ + 2 Nachbarlymphknotengruppen
IV. Generalisation; mehrere Hautstellen; Knochenmark; mehr als 3 Lymphknotengruppen

Es sei hier nochmals ausdrücklich auf die Problematik der Stadieneinreihung hingewiesen, die ganz eng mit der Diagnostik zusammenhängt. Aus verschiedenen Gründen lassen sich diagnostische Maßnahmen nicht bis zur Abklärung der letzten Metastasenmöglichkeit vorantreiben. So werden die Stadien weitgehend nach klinischen Gesichtspunkten eingeteilt werden müssen, die unter Umständen stark von pathologisch-anatomischen Befunden abweichen. Größere diagnostische Möglichkeiten zur Abgrenzung der Ausbreitung brachte erst im letzten Drittel des überschauten Zeitraumes die Lymphographie. Die Zahl der Patienten mit Frührezidiven, die im klinisch festgestellten Stadium I mit Herdvernichtungsdosis bestrahlt wurden, ist wohl auch aus diesem Grund relativ hoch. Die Stadienverteilung unserer Patienten ist folgende:

S I	S II	S III	S IV
18,4	29,6	31,6	19,4 %

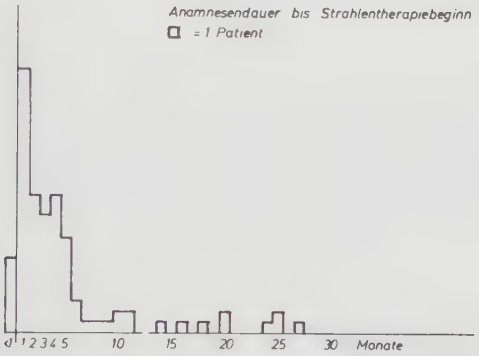
ANAMNESENDAUER

Die folgende Untersuchung der Anamnesendauer bedarf noch einiger Vorbemerkungen. Da es sich um stark subjektiv gefärbte Angaben handelt, abhängig von der Dolenz bzw. Indolenz des Patienten, ist das Ergebnis nur in großen Zügen zu werten. Trotzdem scheint uns die Anamnesendauer beachtenswert, einmal in Hinsicht auf die Korrelation mit dem Behandlungserfolg bzw. dem Stadium, in dem der Sarkomträger zur Behandlung kam, zum anderen hinsichtlich der zu intensivierenden Bemühungen möglichst Frühdiagnosen zu stellen. Die Anamnesendauer rechneten wir von dem subjektiven Erstsymptom bis zum Einsetzen der Strahlentherapie. Dies scheint uns gerechtfertigt, da jeder Patient mit Retothelsarkom möglichst ohne Verzögerung wie z.B. durch Vorbehandlung mit Cytostatica der Therapie der Wahl zugeführt werden sollte. Die durch chirurgische Vorbehandlung eingetretene Verzögerung ist im allgemeinen gering und zu vernachlässigen. Diese Patienten stellten den Hauptteil der Gruppe "Verzögerung mit anderer Therapie = mTh" dar. Allerdings fallen auch Patienten mit primärer zytostatischer Behandlung, die durchweg zu einer längeren Verzögerung der Strahlentherapie führt, darunter. Inwieweit eine Brill-Symmersche Erkrankung besonders bei den extrem langen Anamnesendauern dem histologisch gesichertem Retothelsarkom vorausging, und die Erstsymptome wie Lymphknotenschwellung auslöste, läßt sich nicht genau feststellen, da histologische Befunde, abgesehen von drei Patienten, bei denen ein Brill-Symmers mit Übergang in Retothelsarkom gesichert werden konnte, nicht vorliegen. Die Annahme liegt jedoch bei

einer Anamnesendauer von mehr als einem halben Jahr nahe. Ob ein vorausgegangener Brill-Symmers die Ausgangslage für den Patienten in Bezug auf Überlebenszeit verbessert, läßt sich nach unserem Material nur vermuten, nicht beweisen.

Verzögerung der Strahlentherapie nach Erstsymptom(s.Graphik 6 a)

1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	14	16	18	20	24	Monate u.mehr
7	11	7	5	7	3	2	0	0	1	1	1	1	1	1	2	4	Zahl der Pat.o.Therapie
0	1	4	6	6	6	6	6	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0 Zahl der Pat.m.vorausgegangener Therapie



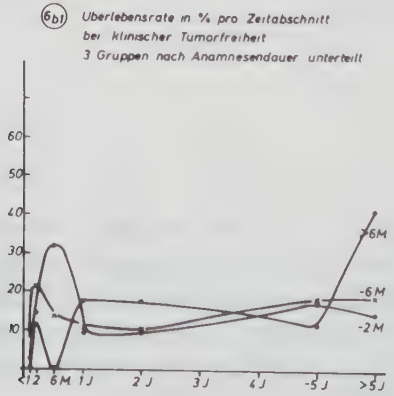
Die meisten Patienten - etwa 85% - kamen innerhalb eines halben Jahres zur strahlentherapeutischen Behandlung. Aber nur etwas mehr als 35% hatten die bei einer so rapide verlaufenden Krankheit noch tolerierbare Verzögerung von einem Monat. Zeit ging sowohl durch Diagnose-

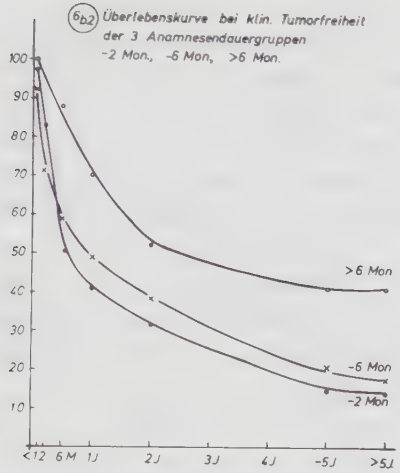
verzögerung als auch durch inadäquate Primärtherapie verloren. Nun sollte man glauben, daß solche Patienten, nach deren Aussagen nicht diagnostizierte Symptome im Extrem bis zu zweieinhalb Jahren bestehen, in einem aussichtslosen Zustand der Generalisation zur Behandlung kommen. Eine Untersuchung unseres Zahlenmaterials, die eine Korrelation zwischen Strahlentherapieverzögerung und tumorfreier Überlebenszeit nach Abschluß der Strahlentherapie herstellt, zeigt das Gegenteil.

Zahl der Patienten in %, die klin. tumorfrei die entsprechenden Zeitabschnitte überlebten. Gruppen nach Anamnesendauer unterteilt.

Anamnesend.

	1 Mo	-2 Mo	-6 Mo	-1 J	-2 J	-5 J	5 J	Überlebenszeit
-2 Mo	2,4	14,6	31,7	9,8	9,8	17,1	14,6	
-6 Mo	7,9	21,0	13,2	10,6	10,6	18,4	18,4	
6 Mo	0	11,8	0	17,6	17,6	11,8	41,2%	Zahl d. Pat.





6b2) Überlebenskurve bei klin. Tumorfreiheit der 3 Anamnesendauergruppen -2 Mon., -6 Mon, >6 Mon.

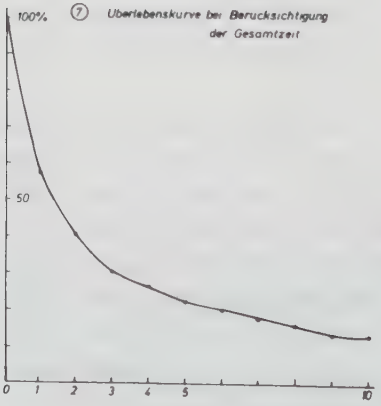
Es überlebten 41,2% der Patienten mit einer Strahlentherapieverzögerung von mehr als einem halben Jahr mehr als 5 Jahre klinisch tumorfrei, während von der Gruppe mit der kürzesten Verzögerungszeit nur 14,6% die Fünfjahresgrenze überschritten. In dieser Gruppe starben die meisten Patienten innerhalb eines Jahres (48,7%) gegenüber 15,7% bei den Patienten mit der längsten Anamnesendauer.

Über Verlauf, Malignitätsgrad und Erfolg der Therapiebemühungen gibt am besten eine Überlebenskurve Auskunft. Wir wollen unsere Ergebnisse in unbereinigter Form darstellen. Bei der geringen Patientenzahl erscheint eine statistische Sicherung überflüssig, insbesondere dann, wenn noch Untergruppen gebildet werden und deren Zahlen gegenübergestellt werden. Es lassen sich also nur Tendenzen aufweisen. Weiterhin treten Unsicherheitsfaktoren auf, wie z.B. die unzureichende Sicherung der Todesur-

sache. Bei dem malignen Verlauf des Retothelsarkoms glauben wir jedoch, keinen zu großen Fehler zu machen, wenn wir für die innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten des letzten Rezidivs Verstorbenen das Retothelsarkom als Todesursache annehmen. (nach TESKE e.a. 1964) Bei einem größer gewählten Beobachtungszeitraum kommt als weiterer Störfaktor das durchschnittlich hohe Alter der Patienten, das eine Eigenheit des Retothelsarkoms ist, hinzu. Bei Verstorbenen jenseits der Fünfjahresgrenze ist also ein hoher Anteil an anderen Todesursachen anzunehmen, nach unseren Beobachtungen in mindestens 80% der Fälle. Diesem hohen Durchschnittsalter entspricht auch der Abfall unserer Überlebenskurve jenseits von 5 Jahren.

Gesamtüberlebensrate in % pro Zeiteinheit.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Jahre Überlebenszeit
57,1	40,9	30,6	26,5	22,2	20,3	17,5	16,3	13,2	13,2	%

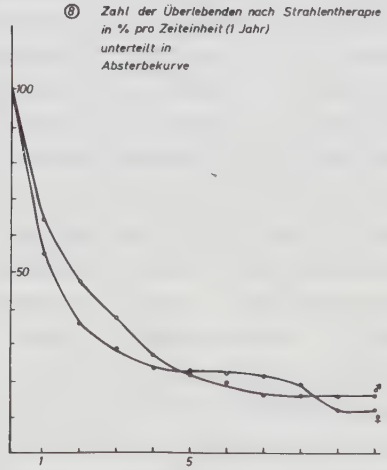


Die Kurve Nr. 7 stellt die effektiv beobachtete Zahl der Überlebenden in % in den entsprechenden Zeiträumen 1 - 10 Jahre dar. Die ausgesprochene Malignität des Retothelsarkoms wird auch in unserem Material sichtbar: Nach einem Jahr ist bereits annähernd die Hälfte der Patienten verstorben. Erst nach dem 3. Jahr erfährt die Kurve eine Abflachung, fällt jedoch noch auf 22,2% im 6. Jahr. Hier kommen einerseits Spätmetastasen zum Tragen, die ihre Wirkung noch im 6. und 7. Jahr nach Bestrahlung vereinzelt zeigen. In erster Linie wird dieses Gefälle jedoch durch andere altersbedingte Todesursachen verursacht, und entspricht annähernd dem der 60-Jährigen der Normalbevölkerung. Wir möchten im allgemeinen nach rezidivfreier Überschreitung der Fünfjahresgrenze Heilung annehmen. Allerdings beobachteten wir bei einer 54-jährigen Frau nach fast 5 Jahren Rezidivfreiheit zwei Rezidive im Abstand von 2 Jahren. An einem Dritten nach einem Jahr verstarb sie schließlich. Die erste Herddosis war mit 4900 R sicher im Tumorvernichtungsbereich. Gegen eine übersehene Metastase spricht vor allem die extrem lange Rezidivfreiheit. Das zweite am rechten Kieferwinkel entstandene Retothelsarkom als unabhängige Zweiterkrankung zu interpretieren, scheint hier am angebrachtesten.

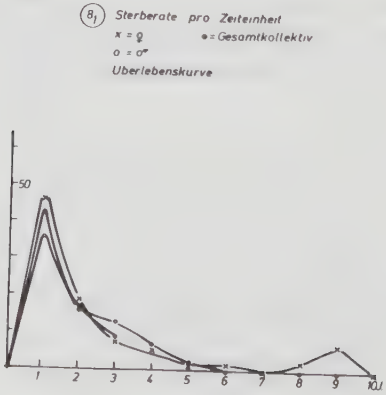
Die Behauptung, das Retothelsarkom würde bei Frauen weniger maligne verlaufen, bzw. auf eine bessere Resistenz stoßen, konnten wir durch unser Material nicht belegen.

Überlebensrate in % nach Strahlentherapie pro Zeitabschnitt
Gegenüberstellung Männer - Frauen (s.Kurve 8)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Jahre
M	64,4	46,5	37,5	26,8	21,4	19,7	16,0	16,0	16,0	16,0	
F	54,8	35,8	28,6	23,2	23,0	21,4	21,4	19,0	12,0	12,0	Pat.in %



Die Kurve 8,1 zeigt die Sterberate pro Zeitabschnitt, die sich aus den vorstehenden Zahlen errechnen.

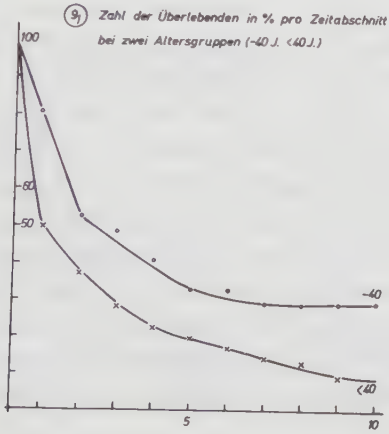


Der Prozentsatz der Männer und Frauen, die 5 Jahre überleben, zeigt keinen signifikanten Unterschied. Das erste und zweite Jahr überleben geringfügig weniger Frauen als Männer. Bemerkenswert ist auch der erneute Abfall der Frauenverlaufskurve (8) nach dem 7. Überlebensjahr. Beides könnte als Ausdruck des höheren Ersterkrankungsalters der Frauen angesehen werden. Der steilere Abfall zu Beginn der Beobachtungszeit weist darauf hin, daß die Resistenzlage im höheren Alter reduziert ist, der zweite Abfall, daß andere altersbedingte Todesursachen zum Tragen kommen.

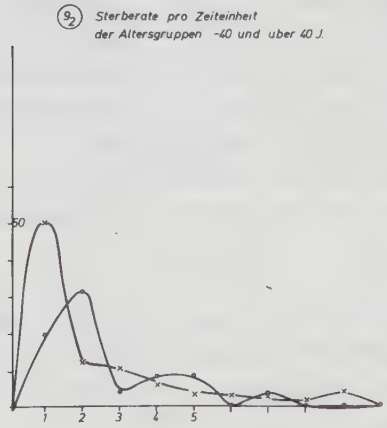
Die in der Altersverteilung sichtbar werdenden zwei Gruppen bis 40 Jahre und über 40 Jahre - veranlaßten uns, eine gegenüberstellende Verlaufskontrolle in Form einer Überlebenszeitkurve anzufertigen.

Überlebensrate in % pro Zeitabschnitt bei 2 Altersgruppen(-40, 40J)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Jahre	
-40J	80	52	48	40	32	32	28	28	28	28	
40J	49,5	37	27,7	21,9	19,2	16,5	13,7	12,3	8,2	8,2	Pat.in%
										(s.Kurve 9;1)	



Die Kurve 9,2 zeigt die Sterberate pro Zeitabschnitt, die sich aus den vorstehenden Zahlen errechnet.



25 Patienten waren unter 40 Jahre alt, 73 Patienten über 40. Erwartungsgemäß stellt sich die Prognose eines unter 40 Jahren an Retothelsarkom erkrankten Patienten bedeutend günstiger dar. Der bei den Älteren extrem steilere Anfangsabfall der Kurve ist hier sichtbar flacher. Gegenüber 50% sind nur 20% nach dem ersten Jahr nach Abschluß der Strahlentherapie verstorben. Ebenfalls wird die Fünfjahresgrenze von einem um 50% höheren Satz bei den Patienten unter 40 Jahren erreicht. Der weitere Verlauf der Kurve bis 40 Jahre "-40 Jahre" bestärkt uns in der Auffassung, daß das Erreichen der Fünfjahresgrenze mit Heilung gleichgesetzt werden kann. Die Störfaktoren durch andere Todesursachen wirken sich in dieser Gruppe kaum aus, sodaß die Kurve im späteren Verlauf nicht mehr bedeutend fällt. Das noch auftretende Gefälle wird von einem Patienten verursacht, der nach mehr als 6-jähriger

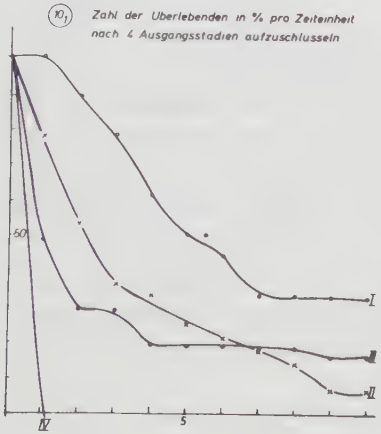
Rezidivfreiheit an unbekannter Todesursache verstorben ist. Sicher hat sich jedoch neben den durch alterbedingten Faktoren das Ausgangsstadium bei Behandlungsbeginn in dieser relativ positiven Prognose bei den Jüngeren niedergeschlagen; während in der Gruppe -40 Jahre 32% der Patienten im klinischen Stadium I behandelt werden konnten, waren es bei der Gruppe über 40 Jahre nur 12,4%.

Überhaupt scheint das Ausgangsstadium der wesentliche Faktor für die Prognose zu sein. Einschränkungen ergeben sich lediglich aus den beschränkten Diagnosemöglichkeiten zur Feststellung des Stadiums.

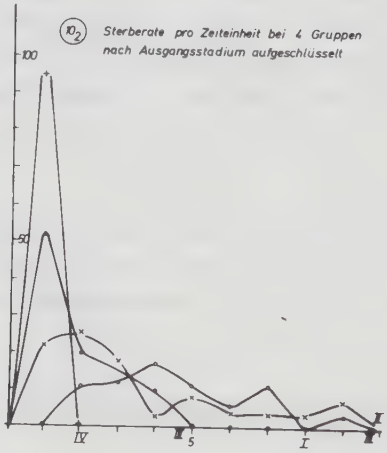
Überlebensrate in % pro Zeitabschnitt nach Ausgangsstadien aufgeschlüsselt

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Jahre
S I	100	89	78	61	50	44,5	33,3	33,3	33,3	33,3
S II	78,5	53,3	35,8	33,0	25,0	21,4	17,8	14,2	7,1	7,1
S III	48,5	29,0	29,0	19,3	19,3	19,3	19,3	19,3	16,1	16,1
S IV	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	- Pat.in%

(s.Kurve 10,1)



Die Kurve 10,2 zeigt die entsprechende Sterberate in den Zeitabschnitten.



Die theoretische Überlebensrate von 100% bei konsequent behandeltem Retothelsarkom im Stadium I wird von unseren Patienten nur ein Jahr lang gehalten. Der folgende Abfall um 50% innerhalb der nächsten 4 Jahre muß entweder auf nicht ausreichende Diagnostik, der es ja nie gelingen wird, alle Absiedlungen etwa gar im Mikrobereich zu erfassen, oder auf Metastasierung unter der Therapie, z.B. der chirurgischen, wo die Aussaatgefahr noch am einleuchtesten erscheint, zurückgeführt werden. Zweiterkrankungen dürften sich hinter dem geringsten Teil der Rezidive verbergen. Bei dem Abfall nach dem 5. Jahr scheinen die Störfaktoren (s.o.) wieder die Hauptursache zu sein. Trotz alledem hebt sich der Verlauf der Stadium I-Kurve deutlich von allen anderen ab. Besonders soll nochmals die Fünfjahresheilungsquote von 50% hervorgehoben werden. Der Abfall der Kurven S II und S III ist im Anfangsbe-

reich bis 2 Jahre deutlich steiler; die Fünfjahresquote liegt bereits für Stadium II mit 25% um die Hälfte niedriger als bei Stadium I. Dieses sehen wir als Ausdruck der starken Metastasierungsneigung des Retothelsarkoms an, die dann nur noch schwer zu beherrschen ist, so bald sich nur eine Metastase gebildet hat. Die Ausdehnung der Metastasierung bleibt aber immer noch bedeutungsvoll für die Prognose, was aus dem ungünstigerem Verlauf der Kurven S III, S IV hervorgeht. Die Überschneidungen der Kurven S III - S II wird einerseits durch die verschieden starken Störfaktoren im späteren Verlauf hervorgerufen, zum größten Teil sicherlich durch unzureichende Trennung in der Stadieneinteilung. Aus der Kurve S IV wird deutlich, daß bei sogenannter Generalisation die therapeutischen Bemühungen, bei denen die Strahlentherapie nur eine zweitrangige und palliative Bedeutung hat, nur 5,6% der Patienten dieses Stadiums ein einjähriges Überleben ermöglichen.

THERAPEUTISCHES VORGEHEN

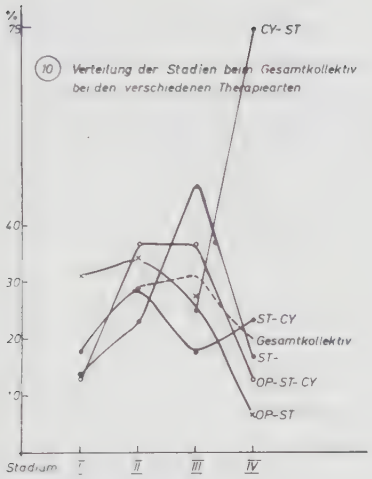
Unter dem Gesichtspunkt der Art und Reihenfolge der therapeutischen Maßnahmen konnten wir unsere Patienten in fünf Gruppen unterteilen:

1. Operation - Strahlenbehandlung - Cytostaticabehandlung.
2. Operation - Strahlenbehandlung.
3. Cytostatische Behandlung - Strahlentherapie.
4. Strahlentherapie - cytostatische Behandlung.
5. Ausschließliche Strahlentherapie.

Wenn man an diese Gruppen als Erfolgskontrolle der Therapiearten den Maßstab der prozentualen Überlebenszahlen pro Zeitabschnitt legen und einen Vergleich ziehen will, müssen noch weitere Faktoren berücksichtigt werden. Die wichtigsten sind die verschiedenen Ausgangsstadien innerhalb der Gruppen. So kam die primär zytostatische Behandlung mit Nachbestrahlung ausschließlich bei Patienten der fortgeschrittenen Stadien III und IV als palliative Maßnahme zur Anwendung. Bei dieser Gruppe ist zu bemerken, daß die Stadien bei Beginn der Strahlentherapie festgelegt wurden, wir also keine Angaben darüber machen können, in welchem Ausgangsstadium die zytostatische Therapie begonnen wurde.

Verteilung der Stadien bei Therapiearten in % (s.Kurve 10)

Stadium	I	II	III	IV
Op-ST-CY	12,5	37,5	37,5	12,5
OP-ST	31,0	34,0	27,1	6,9
CY-ST	-	-	25,0	75,0
ST-CY	17,6	29,4	17,6	23,5
ST	13,3	23,3	46,6	16,7
Gesamtkollektiv	18,4	29,6	31,6	19,4



10 Verteilung der Stadien beim Gesamtkollektiv bei den verschiedenen Therapiearten

Die günstigste Stadienverteilung zeigten die Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden. 65% von ihnen kamen im Stadium I und II zur Behandlung gegenüber 48% im Gesamtdurchschnitt. Eine auffällig ungünstige Stadienverteilung zeigen die Patienten, die ausschließlich der Strahlentherapie zugeführt wurden; hier hatten nur etwa 36% eine Tumorausbreitung entsprechend den Stadien I und II. Dies ist sicherlich ein Ausdruck des Vorurteils, die Strahlentherapie sei vorwiegend für hoffnungslosere Fälle angebracht, während man die günstigeren primär operiert. Bei allen Patienten erfolgten die therapeutischen Maßnahmen hintereinander, es wurde also nie gleichzeitig bestrahlt und cytostatisch behandelt. Die anderen Faktoren, wie Altersverteilung, bringen nur geringe Differenzen zwischen den Gruppen, sodaß sie zu vernachlässigen sind.

Die tumorfreie Überlebenszeit der Patienten in den einzelnen Gruppen wurden in 7 Zeitabschnitte unterteilt: Weniger als ein Monat,bis 2 Monate, bis 1/2 Jahr, bis ein Jahr, bis 2 Jahre, bis 5 Jahre, mehr als 5 Jahre. Als geheilt sind die Patienten mit mehr als fünfjähriger Rezidivfreiheit zu betrachten - ein absoluter Therapieerfolg also. Als relativen Therapieerfolg wollen wir eine ein- bis fünfjährige tumorfreie Überlebenszeit bezeichnen. Die Patienten mit kürzerer Überlebenszeit müssen als Therapieversager angesehen werden, wenn auch hier zu beachten ist, daß dieser palliative Erfolg sehr wohl seinen individuellen Wert haben kann und die hier gebrauchte Betrachtungsweise nur unter dem Aspekt der Suche nach der besten Therapieart für das Retothelsarkom verstanden werden kann. Die sogenannte tumorfreie Zeit wird von Beendigung der erfolgreichen Strahlentherapie gerechnet, wenn keine klinischen Zeichen eines weiterbestehenden Tumors vorhanden sind. Sie wird begrenzt durch den anamnestisch erfaßten Zeitpunkt eines Rezidivs.

Es lebten also nach den einzelnen Zeitabschnitten noch folgende Patienten (Zahlenangaben in %) ohne Rezidiv:

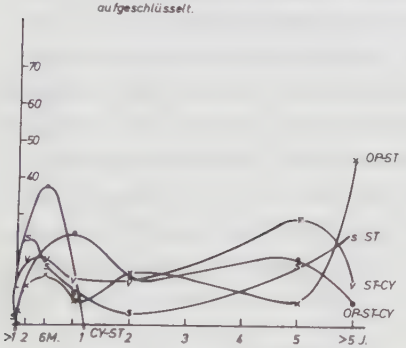
	nach	1 Mo	2 Mo	6 Mo	1 J	2 J	5 J
bei	Op-ST-CY	100	81,25	62,5	37,5	25,25	6,25
	Op-ST	96,6	86,3	72,5	65,6	51,8	45,1
	CY-ST	75,0	50,0	12,5	12,5	-	-
	ST-CY	100	82,4	64,8	53,0	41,2	11,7
	ST	96,7	73,4	56,7	43,4	40,1	23,3

Daraus ergeben sich folgende Überlebensraten bei Rezidivfreiheit in den entsprechenden Zeitabschnitten:

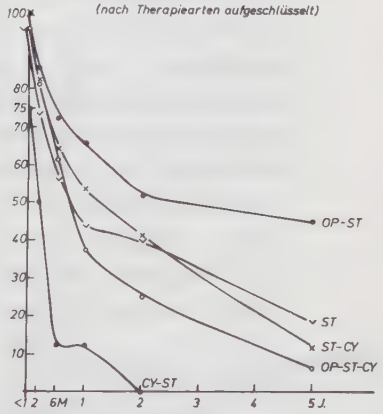
	1 Mo	2 Mo	6 Mo	1 J	2 J	-5 J	5 J	durchschnittliche Überlebenszeit
OP-ST-CY	0%	18,75	18,75	25,0	12,5	18,75	6,25	1,93 J
OP-ST	3,4	10,3	13,8	6,9	13,8	6,9	45,1	4,4 J
CY-ST	25,0	25,0	37,5	12,5	-	-	-	0,25 J
ST-CY	0,0	17,6	17,6	11,8	11,8	29,5	11,7	1,28 J
ST	3,3	23,3	16,7	13,3	3,3	16,7	23,3	4,06 J

(s.Kurve 11,1,2)

(11,) Überlebensrate (%) bei klinischer Tumorfreiheit der Gruppen nach Therapie aufgeschlüsselt.



(11,2) Zahl der Patienten in %, die die entsprechenden Zeitabschnitte klinisch tumorfrei überlebten (nach Therapiearten aufgeschlüsselt)



Um die einzelnen Therapieformen vergleichen zu können, muß der ungleichen Stadienverteilung Rechnung getragen werden, obwohl wir uns bewußt sind, daß hierdurch eine Verfälschung der klinischen Ausgangssituation insofern

stattfindet, als die einzelne Therapieform ihre bestimmte Indikation in Abhängigkeit von Tumorlage, -größe, -ausbreitung und dem Allgemeinzustand des Patienten hat. Die primärcytostatisch behandelten Patienten wollen wir wegen der anderen Indikation und der uns bei Cytostatikabehandlung bestehenden unbekannten Ausgangsstadienverteilung nicht in den Vergleich einbeziehen. Wir wollen im einzelnen nur die erreichten tumorfreien Zeiten von über fünf Jahren vergleichen, also die durch die verschiedenen Therapiearten erreichte Heilungsrate. Zu diesem Zweck ermitteln die auf Grund der Stadienverteilung in den Therapieartengruppen zu erwartenden Fünfjahresheilungsquoten. Es handelt sich also um Erwartungsdurchschnittswerte, die aus dem Gesamtmaterial gewonnen wurden. Den Erwartungswerten sollen die Fünfjahresheilungsquoten der Gruppen gegenübergestellt werden, die tatsächlich beobachtet wurden. Die auftretende Differenz wollen wir in erster Linie auf den Einfluß der Therapieart beziehen. Den Faktor, mit dem man den theoretisch zu erwartenden Wert multiplizieren muß, um die beobachteten prozentualen Fünfjahresheilungsquoten zu erhalten, nennen wir den Therapiefaktor = TF. Die anderen miteinfließenden Faktoren sollen wegen Geringfügigkeit unberücksichtigt bleiben. Ein Faktor über 1 bedeutet also, daß die Therapie die durchschnittliche stadienbedingte Fünfjahresheilungsquote erhöhen konnte. (s.Tab.)

Patientenzahl		zu erwartende 5 JH	beobachtete 5 JH	TF
ST	30	21,4%	23,3%	1,08
ST-CY	17	19,5%	11,7%	0,60
OP-ST	29	28,2%	45,0%	1,60
OP-ST-CY	16	22,8%	6,2%	0,27

Eine Erhöhung des Therapiefaktors über 1 finden wir nur bei den Patientengruppen, die ausschließlich strahlentherapeutisch und postoperativ strahlentherapeutisch behandelt wurden. Einen eindeutig überdurchschnittlichen Wert von 1,6 finden wir nur bei der Therapiekombination Operation - Bestrahlung. Diese Form ist also der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Eine zusätzliche zytostatische Behandlung läßt jedoch den TF rapide auf 0,27 fallen. Überhaupt scheint sich die cytostatische Therapie in der Kombination mit Bestrahlung bei Retothelsarkom in unserem Material nur schlecht zu bewähren; die Therapiefaktoren bei beiden mit Cytostatika kombinierten Behandlungsformen liegen deutlich unter 1. Es wird nur etwa die Hälfte bis ein Drittel der erwarteten durchschnittlichen Fünfjahresheilungsquote erreicht. Offensichtlich werden die für die Tumorvernichtung wichtigen körpereigenen Abwehrkräfte durch zusätzliche zytostatische Therapieversuche weitgehend ausgeschaltet oder geschwächt. Eine vorausgehende operative Herdsanierung wirkt sich im Gegensatz dazu ausgesprochen günstig auf die Überlebenszeit aus. Das Risiko der früher so befürchteten iatrogenen Metastasierung unter der Operation scheint dagegen in den Hintergrund zu treten. So weit es die anotomische Lage und der Ausbreitungsgrad des Retothelsarkoms zulassen, sollte der Weg einer operativen Therapie mit Nachbestrahlung eingeschlagen werden.

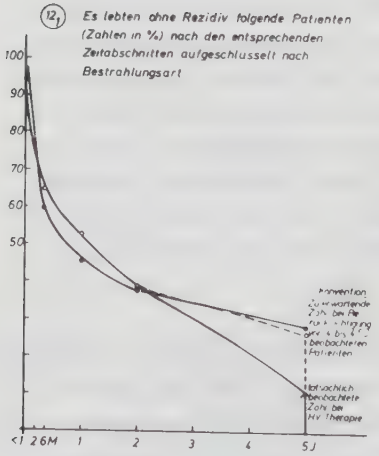
In der Folge sollen noch kurz die Verbesserung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten nach Einführung der Hochvolt-Telekobalttherapie anhand von Überlebenszeitvergleichen dargestellt werden. Der Vorzug der Telekobalttherapie kommt vor allem bei tiefer liegenden Retothelsarkomen des Bauch- und Brustraumes zum Tragen. Oberflächliche Retothelsarkome, die ungleich häufiger bestrahlt

wurden, sprechen auf die konventionelle Therapie in gleicher Weise an.

In der folgenden Tabelle ist die Zahl der Patienten in %, die die Zeitabschnitte ohne Rezidiv erreichten unter Gegenüberstellung konventionelle - Hochvolttherapie, angegeben.

Zeit	1 Mo	1-6 Mo	-1J	-2J	-5J	5J
konv.	3,1	37,5	14,0	7,8	9,4	28,1
HV	5,9	29,4	11,8	14,7	26,5	11,8

(s.Kurve 12,1)



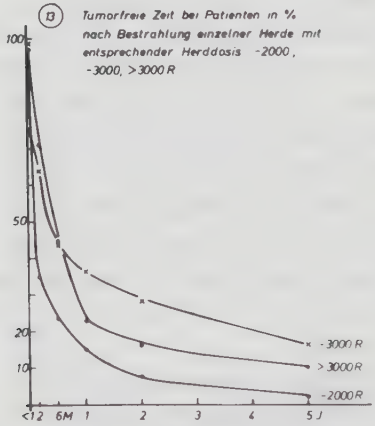
Die Zahl der von uns über ein Zeitraum von mehr als fünf Jahren beobachteten Patienten mit Hochvolt-Telekobalttherapie war leider so gering, daß ein exakter Vergleich gerade in diesem wichtigen Zeitabschnitt mit Aussage über die Heilungsquote unmöglich ist. Während bei HV therapierten Patienten die "Versagerquote" (Überlebenszeit bis ein Jahr) bei 47% lag, beobachteten wir 54% bei der konventionell bestrahlten Gruppe. Entsprechend verhält sich die Quote für den Zeitraum 1 bis 5 Jahre, wobei für die Überlebenszeit 2 bis 5 Jahre die HV-Therapie ein besonders hohen Anteil von 26,5% der Gesamtgruppe hat. Unter Berücksichtigung von 4 nicht über 5 Jahre beobachteten Patienten mit HV-Therapie (beobachteter tumorfreier Zeitraum 4,3 bis 4,8 Jahre), wäre eine Verschiebung zugunsten der Fünfjahresheilungsquote in dieser Gruppe mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten, so daß sich, was den endgültigen Erfolg anbelangt, ein angenähertes Bild ergäbe. Somit stellt die Bestrahlungsart in erster Linie ein technisches Problem dar mit möglichst geringen Nebenwirkungen eine ausreichende Herddosis zu erreichen, die dann letztendlich den Therapieerfolg garantiert. Deutlich wird hier auch, wie gering die Aussagekraft auf Grund der niedrigen Patientenzahl ist.

Die Herddosis, mit der die längste rezidivfreie Zeit erreicht wurde, lag um 3000 R. Zwar wurde bei einem Patienten mit einer Nachbestrahlung mit einer Herddosis von 2000 R eine bisher 12-jährige rezidivfreie Zeit erreicht, jedoch möchten wir diesen Erfolg zu den Zufällen rechnen, auf die man sich in der Regel nicht verlassen sollte. Eine Herddosis bis 2000 R ist nur als palliative Maßnahme anzusehen.

Die Überlebensrate der Patienten in % nach Bestrahlung der einzelnen Herde,nach Herddosis geordnet, ist zur Orientierung angegeben; ebenso die durch die Herddosen erreichte durchschnittliche tumorfreie Überlebenszeit (dtfÜlz) (s.Tab.)

Zeit	1Mo	2Mo	6Mo	1J	2J	-5J	5J	Herde	dtfÜlz
-2000 R	25,0	40,0	11,3	8,7	8,7	5,0	2,5	80	0,66J
-3000 R	1,0	35,0	17,5	7,2	11,3	11,3	16,5	97	2,22J
3000 R	3,2	25,8	23,7	23,7	7,5	8,6	10,7	93	1,63J

Daraus ergibt sich folgende Überlebenskurve: (13)



Die Zahlen und Kurven geben also einen Aufschluß über die Herdwirkdosis, die dem Patienten in der Folgezeit einen entsprechenden tumorfreien Zeitraum ermöglichte. Eine zu hohe Dosis scheint sich nach unseren Beobachtun-

gen negativ auf den Gesamterfolg auszuwirken. Aber auch hier relativiert die geringe Patientenzahl die Aussagekraft beträchtlich.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Um eine hinreichende Aussage über den klinischen Verlauf, die Prognose und die erfolgversprechendste Therapie machen zu können, scheint es sinnvoll, unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren zu vergleichen. Dazu eignen sich in erster Linie Angaben über die erzielten Fünfjahresheilungsquoten. Absolute Vergleiche sind auf Grund der verschiedenen Ausgangslagen, die zudem unvollständig veröffentlicht sind, nicht möglich. So sind die Stadienverteilung, die überwiegenden Primärlokalisationen das Durchschnittsalter besonders in Veröffentlichungen mit kleineren Patientenzahlen stark voneinander abweichend. Unser folgender Vergleich kann und soll keine Sammelstatistik ersetzen.

SCHULTE-BRINKMANN e.a. (1963) erreichten bei 2 von 18 Patienten durch Cyclophosphamid-Therapie eine 5-jährige Überlebenszeit. Bei dieser niedrigen Quote ist zu berücksichtigen, daß die Stadienverteilung relativ ungünstig war, und die alleinige zytostatische Therapie nach heutiger allgemeiner Auffassung keine ausreichenden Erfolge bei der Therapie des Retothelsarkoms erwarten läßt. So konnten wir bei den Marburger Patienten beobachten, daß alle zusätzlich cytostatisch behandelten Patientengruppen noch weitaus ungünstiger abschnitten. Ein Hinweis, daß die Cytostatikabehandlung in Kombination oder unterstützender Funktion eher eine prognostisch schlechtere Wirkung ausübt.

Bei ausschließlich strahlenbehandelten Patienten gibt BAUER, R. (1953) eine Fünfjahresheilungsquote von 15,4% an. HOHL e.a. (1955) berichten jedoch von einer demgegenüber ausgesprochen hohen Rate von 47%. Dieser eklatante Unterschied kann hier jedoch leicht durch den hohen Anteil lokalisierter Retothelsarkome, annähernd 40%, erklärt werden. DANCOT (1967) konnte nachweisen, daß das Ausgangsstadium auch beim Retothelsarkom maßgeblich die Prognose beeinflußt, wenn der Faktor "Therapie" annähernd gleich bleibt. Er gibt für die lokalisierte Form allerdings nur 35% Fünfjahresheilung an, die relativ niedrig liegt. Denn STASEK (1967) und wir beobachteten 50% Fünfjahresheilung. In einer durchschnittlichen Stadienverteilung, wie der unseren, dürfte die beobachtete Fünfjahresheilungsquote von 22,2% in etwa den allgemeinen Erfahrungen entsprechen. In dieser Größenordnung liegen auch die Angaben von POLVANI e.a. (1956), der bei 169 beobachteten Patienten allein durch Strahlentherapie, z.T. mit ausgesprochen niedrigen Dosen um 1000 R HD eine Fünfjahresheilung von 29% erzielte. Von 21,2% Fünfjahresheilung bei 114 beobachteten Retothelsarkom-Trägern berichten COOK e.a. (1960); HOPPE e.a. (1969) sahen 20% Fünfjahresheilung nach Strahlentherapie bei 165 Patienten.

Die größere Bedeutung in der Therapie des Retothelsarkoms kommt sicherlich der Strahlentherapie kombiniert mit möglichst radikaler Tumorexstirpation zu. So konnten CACHIN e.a. (1967) 50% Fünfjahresheilung bei Retothelsarkomen des Gesichtsschädels durch diese Kombinationstherapie erzielen. Bei den von BERGSTEINOVA e.a. (1967) beobachteten 35% Fünfjahresheilung wurde ebenfalls in erster Linie postoperativ bestrahlt. Die 45% Fünfjahresheilung bei unseren postoperativ bestrahlten Patienten

liegen also im oberen Bereich der übrigen Beobachtungen.

Fast allen Berichten gemeinsam ist die Angabe, daß 45 bis 60% der Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung dem Retothelsarkom erliegen. (STASEK e.a.,1967; BERGSTEINOVA,1967; HOPPE, 1969; TESKE,1964) Es handelt sich hier vorwiegend um Patienten in bereits weiter fortgeschrittenen Stadien, die nach übereinstimmender Auffassung sehr schlecht auf jegliche kurative Therapie ansprechen, ja z.T. sogar mit einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes reagieren. Diese Gruppe weist deutlich auf den malignen Verlauf des Retothelsarkoms hin, so bald es über die Grenzen des primär befallenen Organs hinausgeht und das Stadium der "latenten Generalisation" erreicht hat. Diese Tatsachen sind umso mehr Anreiz, alle Möglichkeiten einer Frühdiagnostik auszunützen, als lokalisierte Retothelsarkome besonders durch eine chirurgisch-strahlentherapeutische Behandlung so erfolgreich bekämpft werden können, daß die Hälfte der Patienten 5 Jahre überlebt und damit als geheilt angesehen werden kann. Diese optimistische Prognose wird jedoch durch die Tatsache relativiert, daß unter der histologischen Diagnose Retothelsarkom verschieden maligne verlaufende Krankheitsbilder zusammenfallen. So beobachteten hierbei Patienten mit einer Anamnesendauer von mehr als 0,5 J vor Therapiebeginn die höchste Fünfjahresheilungsquote von 39% gegenüber 17,9% bei dem Patienten mit kurzer Anamnese. Wachstums- und Metastasierungsneigung scheint innerhalb der Retothelsarkome sehr verschieden und genau so wenig wie die Strahlensensibilität histologisch voraussagbar zu sein (NEWALL e.a.(1968). Eine individuelle Prognose bleibt also selbst bei lokalisiertem Retothelsarkom ausgesprochen problematisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer überblicksweisen Darstellung der pathologisch-anatomischen und klinischen Aspekte des Retothelsarkoms sowie der Behandlungsmethoden in der Literatur werden Beobachtungen an 98 Patienten mit Retothelsarkom, die an der Universitäts-Strahlenklinik Marburg behandelt wurden, mitgeteilt. In zwei graphischen Darstellungen (I, II) wird ein zusammenfassender Überblick über das beobachtete Patientengut gegeben. Es finden sich in dem gesamten Beobachtungszeitraum vier Erkrankungshäufungen (1948, 1954, 1958, 1968); Männer erkranken etwa im Verhältnis 1,33 : 1 häufiger als Frauen und haben auch ein niedrigeres Ersterkrankungsalter (52,7 J) als Frauen (56,2 J). Es werden aber alle Altersgruppen von der Erkrankung betroffen. Die Patienten mit einem Ersterkrankungsalter unter 40 Jahren haben auch wegen der günstigeren Ausgangsstadienverteilung eine bessere Prognose.

Die BSG wird im Stadium I häufig normal angetroffen, ebenfalls wieder normalisiert nach Abschluß der Strahlentherapie mit Tumorvernichtungsdosis.

Das Retothelsarkom kann sich im gesamten RHS entwickeln; in unserem Krankengut findet sich ein auffallend häufiger Erkrankungsbeginn in den Lymphknoten des Hals-Kopfbereiches (2/3). Aufmerksamkeit ist der diagnostisch leicht zugänglichen Tonsilla palatina zu schenken.

Die Metastasierung erfolgt bevorzugt wieder in das RHS, besonders in Lymphknoten, ist also histohomolog. Dabei ist der springende Charakter hervorzuheben. Primär im Knochen lokalisierte Retothelsarkome setzen häufig Lungenmetastasen.

Im klinischen Stadium I kamen nur 18,4% der Patienten zur Strahlentherapie. Stadium III und IV hatten bereits 51% bei Behandlungsbeginn erreicht. Die Untersuchung der Anamnesendauer und der Überlebenszeit in drei verschiedenen Gruppen macht deutlich, daß verschieden schnell verlaufende Krankheitsbilder unter dem histologischen Begriff Retothelsarkom zusammenfallen. So ist die Prognose der Patienten mit längerer Anamnese, also protahiertem Verlauf, günstiger.

Die Malignität des Retothelsarkoms wird durch eine typische Absterbekurve deutlich. Allerdings ist eine Fünfjahresheilung von immerhin von 22,2% zu beobachten. Männer und Frauen haben keine unterschiedliche Prognose. Wesentlich für den Verlauf der Erkrankung und den Therapieerfolg ist das Ausgangsstadium, in dem der Patient zur Behandlung kommt. Im klinischen Stadium I behandelten Patienten erreichen eine Fünfjahresheilungsquote von 50%, im Stadium II 25% und im Stadium III 19,3%. Im Stadium IV tritt die Bedeutung der Strahlentherapie zurück; hier sind nur palliative Erfolge zu erzielen.

Ein weiterer wesentlicher Faktor für die Prognose bei dem ausgesprochen strahlensensiblen Tumor ist die Wahl des therapeutischen Vorgehens. Ein Überblick über die Stadienverteilung bei den einzelnen Therapiearten zeigt, daß primär operatives Vorgehen mit anschließender Nachbestrahlung vorwiegend bei Patienten im Stadium I und II zur Anwendung kam, insgesamt bei 45 Patienten. Die postoperative Bestrahlung ist im Vergleich zu anderen als die günstigste Therapieform anzusehen. Durch eine zusätzliche cytostatische Nachbehandlung scheint die Prognose keineswegs zu verbessern zu sein. Die ausschließliche Strahlentherapie weist eine deutlich un-

günstigere Stadienverteilung auf. Die dabei erreichte durchschnittliche Überlebenszeit ist mit 4,06 Jahren geringfügig kürzer als bei postoperativ bestrahlten Patienten (4,4 J). Primäre Cytostatikabehandlung erscheint nur bei Generalisation angezeigt.

Der wesentliche Faktor bei Strahlentherapie ist die erreichte Herddosis am Tumor. Ob diese Herddosis konventionell mit schnellen Elektronen oder Telekobaltherapie appliziert wird, hat nur insoweit Bedeutung, als durch letztere die Oberflächenbelastung herabgesetzt werden kann und tiefer gelegene Tumorkonglomerate mit geringeren Nebenwirkungen ausreichend belastet werden können.

Bei der ausgesprochenen Strahlensensibilität des Retothelsarkoms ist bei relativ niedrigen Herddosen um 1000 bis 2000 R bereits mit einer Rückbildung des Tumors zu rechnen. Als therapeutische Herddosis sehen wir nach unseren Beobachtungen, bei denen allerdings die konventionell bestrahlten Patienten überwiegen, mindestestens 3000 R an. Unter Hochvolt-Telekobalttherapie läßt sich diese Dosis ohne die für den Heilungsprozeß negative Nebenwirkung zu steigern, auf 4000 bis 4500 R erhöhen. Trotzdem werden immer noch intakte Tumorzellnester selbst nach diesen Dosen in dem bestrahlten Bereich gefunden. Nach Zerstörung des Tumorverbandes bleibt offensichtlich der körpereigenen Abwehr noch eine wesentliche Funktion im Heilungsprozeß.

LITERATURVERZEICHNIS

AHLSTRÖM, C.G. — Beitr. path. Anat. 108, (1943), 169-219.

AVERI, G. M. LUCHERINI — Aspetti clinico-radiologici des reticulosarcoma dello sceletto. Progr. Med. Roma 22, (1961), 621-628.

BARTH, G. W. KERN RIEDEL, H. — Die Strahlenbehandlung der Tonsillentumoren. Strahlenther. 18, (1965), 192-205.

BAUER, E. — Der Krebsarzt 6, (1951), 297 ff.

BAUER, H. HARTWEG — Klinik der Gegenwart 5, (1957), 354 ff.

BAUER, K.H. — Das Krebsproblem. Springer, Heidelberg (1963).

BAUER, R. — Die Strahlentherapie der Retikulosen unter besonderer Berücksichtigung der Lymphogranulomatose. Strahlenther. 91, (1953), 65 ff.

BERGSTEINOVA, V. L. LINTNER O. TOPOL E. ZABOJOVA — Unsere Erfahrungen bei der Therapie der Lympho- und Retikulosarkome. Radiobiol. Radiother. Berlin 8, (1967), 301-311.

BERTIGLIANI, B. F. MORELLO — Il reticulosarcoma primitivo dell osso. Radiol. med. 40, (1954), 538-550.

BORELLA, L. — Reticulum-cell sarcoma in children. Cancer 17, (1964), 26 ff.

BRÜCKNER, L. — Ein langes Überleben bei metastasierendem Ewing-Sarkom. Radiologica Clinica- 29, (1960), 94 ff.

CARLIER, G. DONNAZZAU F. VANDEMBUSCH — Un cas de reticulosacome de la voute palatine chez un enfant de trois ans. Rev. Stomat. Paris 68, (1967), 382-389.

CHACHIN, Y.
J. BURGERE
R. GERHARD-MARCHANT
J. RICHARD
Les lymphosarcomes et reticulosarcomes du massif facial.
Ann. Oto-Laryng. Paris
84, (1967), 607-615.

COHEN, B.
Reticulum-cell sarcoma with primary manyfestation in testis.
Cancer
8, (1955), 136 ff.

COOK, J.C.
Kl. KRABBENHOFT
T. LEUCUTIA
Lymphosarcoma, reticulum-cell sarcoma and gigant follicular lymphoma.
Longterm results following radiation.
Amer. J. Roentgenol.
84, (1960), 656-665.

DANCOT, H.
Über die Heilungsaussichten bei Lympho- und Retikulosarkom.
Strahlenther., Sonderbd.
64, (1967), 283-284.

DOLAN, P.A.
Reticulum-cell sarcoma of bone.
Amer. J. Roentgen.
87, (1962), 121-127.

EIGLER, G.
KOCH
Arch. Ohrenhk.
140, (1936), 278 ff.

ENNUYER, A.
P. BATAINI
A report of the results of radiotherapia in the treatment of lympho- and reticulosarcomes with the exeption of the generalized forms.
Schweiz. med. Wochenschr.
97, (1967), 1455-1459.

ESCOBAR, C.A.
Radiotherapia en tumores de laringe.
Rev. mex. radiol.
22, (1968), 101-109.

ESKENASY, A.
Les reticulosarcomes primitifs du poumon.
Ann. Anat. Path. N.S.
12, (1967), 35-48.

FISHER, E.
R. HELLSTROM
Dermatofibrosarcoma with metastases simulating Hodgkin's disease and reticulum-cell sarcoma.
Cancer
19, (1966), 1165 ff.

FRANZ, H.
Ein Retikulumsarkom am Kopf unter dem Bild einer Systemerkrankung.
Z. Laryng.
48, (1959), 148.

GALL, E.A.
T.B. MALLORY
Malignant lymphoma, clinico-pathologic survey of 618 cases.
Amer. J. Path.
18, (1942), 381-429.

GARIBOLDI, C.
A.P. FAVERO
Sui limpho e reticulo-sarcomi primitivi dello stomaco.
Arch. Ital. Chir.
(1960), 627-658.

GERTLER, W.
Reticulosarcomatöse Umwandlung tumorartiger Lymphocytome.
Dermat. Wschr.
132, (1955), 1035-1045.

GOES, M.
Zur Klinik der Lympho- und Retothelsarkome.
Strahlenther.
89, (1953), 554-556.

GREIFENSTEIN
Retothelsarkom des Pharynx.
Arch. Ohrenhk.
143, (1937), 189 ff.

GRIEDER, H.R.
Das Retothelsarkom des Lymphknotens.
Virchows Arch. Path. Anat.
328, (1956), 442 ff.

GROS, C.M.
L. FRÜHLING
R. KEILING
Etude anatomoclinique de 17 cas de sarcome de retuculair del'os(Ewing).
Bull. assoc. franc. Etude Canc.
41, (1954), 111-126.

GROSS, R.
E.H. BOCK
Die Chemotherapie der Tumorleiden.
Klinik der Gegenwart
5, (1957), 293.

GUERIN, M.T.
P. BARGY
L. WACHTEL
Beitrag zur Behandlung von chronischen Leukosen, Retothelsarkom und maligner Lymphogranulomatose durch Kombination von Röntgenstrahlen und radioaktivem Phosphor.
J. de Radiol.
36,(1953), 945 ff.

HERBUT, P.A.
K. MILLER
Relation of Hodgkin's disease.
Amer. J. Path.
21, (1945), 233-245.

HERZBERG, J.
Mycosis fungoides mit Metastasen.
Z. Haut und Geschlechtskrkht.
14, (1953), 53 ff.

HILLGER, H.
H. SCHWENKENBECHER
Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Tonsillentumoren.
Strahlenther.
103, (1957), 45-58.

HOHL, K.
A. GRETENER
Das Reticulosarkom.
Oncologia
9, (1955), 338-352.

HOHN, M.
NEVELING, R.
H. VIETEN
Zur Strahlenbehandlung von Retothelsarkomen im Bereich Rachen und der Nase.
Strahlenther.
103,(1957), 428-435.

HOLZNER, J.H.
J. ZETLHOFER
Primäres Retothelsarkom der Lunge.
Der Krebsarzt
17, (1962), 433 ff.

HOPPE, D.
Beitrag zur Diagnostik und Therapie maligner Knochengeschwulste und Weichteilsarkome.
Strahlenther.
137, (1969), 253-260.

HOPPE, D.
MAUS
Ergebnisse der Behandlungen von Retothelsarkomen unter besonderer Berücksichtigung der Strahlentherapie.
Dtsch. Gesh. Wes.
23, (1968), 1446-1448.

IVERS, C.J.
Reticulum-cell sarcoma of bone.
J. Amer. Med. Ass.
154, (1954), 949 ff.

KAUFMANN, H.
Allgemeine Gesichtspunkte zur Darstellung von Behandlungsergebnissen bei tödlich verlaufenden Krankheiten.
Strahlenther.
130, (1966), 81-97.

KIM, R.
R.K. WINKELMANN
M. DOCKERTY
Reticulum-cell sarcoma of the skin.
Cancer
16, (1963), 646 ff.

KINDLER, A.
Das Retothelsarkom der Tonsillen.
Arch. Ohrenhk.
146, (1939), 70 ff.

KUPFER, M.
Lokalisation und Häufigkeit von Reticulo und Lymphosarkomen.
Arch. Geschwulstfor.
24, (1964), 293 ff.

LAUWERS, L.
Evolution prolongé de sarcomes osseux appartenant on groupe reticulair 3 cas.
J. belge Radiol.
43, (1960), 339-350.

LAWRENCE, K.B.
Reticulum-cell sarcoma.
J. Amer. Med. Ass.
149, (1962), 361 ff.

LEIBER, B.
Der menschliche Lymphknoten.
Urban-Schwarzenberg, 1961.

LEMKE, G.
BONSE, G.
Beitrag zur Kenntnis der Skelettveränderungen des Retothelsarkoms.
Strahlenther.
102, (1957), 194-199.

LINDNER, H.
R. MEYER
Zum Problem der Reticulosarkomatosen.
Arch. Klin. u. exper. Dermat.
203, (1956), 409-423.

LORENZ, W.
Über die Beziehung zwischen Retothelsarkomen und Leukämien.
Strahlenther.
82, (1950), 155-173.

LÜDERITZ, B.
Diagnostische Möglichkeiten bei chronischer Lymphknotenschwellung.
Med. Klin.
1952, 854 ff.

MC CORMACK, L.J.
e.a.
Primary reticulum-cell sarcoma of bone.
Cancer
5, (1952), 1182 ff.

MEDILL, E.V.
Primary reticulum-cell sarcoma of bone.
J. Facult. Radiologist
8, (1956), 102-117, LONDON

MELAMED, M.R.
The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions.
Cancer
16, (1963), 413 ff.

MICELI, R.
C. RIMONDI
S. MORETTI
I tumori maligni primitivi dell'osso
Radiobiol. Radiother. Fis. Med.
20, (1965), 403-421.

MILLER, D.J.
S.J. MILLIAN
M. SCHÄFFER
Viral complement fixing antibody in patients with Hodgkin's disease, lymphosarcoma, R-sa., and chronic lymphatic leucaemia.
Cancer
18, (1965), 674 ff.

MIYAZAKI, T.
Clinical study on radiotherapy for malignant lymphoma originating in the head and neck.
Nippon Acta Rad.
28, (1968), 1095-1121.

MUNDT, E.
Die Klinik der reticulären Erkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr.
(1957), 1956 ff.

MUNDT, E.
Das Retothelsarkom und die Retothelsarkomatose.
Dtsch. Arch. Klin. Med.
198, (1951), 137 ff.

MUNDT, E.
Histologie und Verlauf bei Retothelsarkom.
Ergeb. der Inn. Med. und Kinderhk.
3, (1952), 365.

NEWALL, J.
M. FRIEDMAN
DE NARVAEZ
Extra lymph node reticulum cell sarcoma.
Radiology
91, (1968), 708 ff.

PELLISIER, A.
Retothelsarkom der Leber.
Bull. Cancer
44, (1953), 203 ff.

POLVANI, C.
F. PROVENZANO
Risultati della radiotherapia nei casi di reticulosarcoma trattati dal 1929 al 1950 Milano.
Atti. Soc. Lombard. d. sci. med. e biol.
11, (1956), 115-118.

PROSNITZ, L.R.
S. HELLMAN
C.F. ESSEN
M. KLIGERMAN
The clinical course of Hodgkin's disease and other malignant lymphomas treated with radical radiation therapy.
Amer. J. Roentgenol.
105, (1969), 618-628.

RODEWALD H.
Zur Frage der Häufigkeit primärer Retothelsarkome im Magen-Darm-Trakt.
Arch. f. Geschwulstforschg.
12, (1958), 145 ff.

RÖSSLE
Das Retothelsarkom der Lymphknoten.
Beitr. Path. Anat.
103, (1939), 385-415.

ROULET, F.
Das Retothelsarkom.
Virch. Anat.
277, (1930), 15 ff.

ROULET, F.
Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoider Organe.
Virch. Anat.
286, (1932), 702 ff.

RUBIN, P.
LEVITT, S.H.
The response of disseminated reticulum cell sarcoma to the radioactive gold intravenous injection of colloid.
J. Nucl. Med.
5, (1964), 581-594.

SANDRITTER
Histopathologie.
Schattauer Stuttgart (1968).

SAUER, J.
E. SCHERER
Retikulose und Retikulosarkom aus der Sicht der Strahlentherapeuten.
Strahlenther.
130, (1966), 1-19.

SCALFATI, P.
I limpho e reticulo-sarcomi dello stomacó e dell intestino.
Sez. Chir.
61, (1954), 273 ff.

SCHREYER, H.
E. KAHR
Behandlungsergebnisse bei Epipharynx und Tonsillentumoren.
Strahlenther.
137, (1969), 1-8.

SCHULTE-BRINKMANN, W.
M. HOHN
Über Erfahrungen mit dem Zytostatikum Endoxan.
Strahlenther.
121, (1963), 40 ff.

STANSLY, P. — Transplantation und zellfreie Übertragung eines Retothelsarkoms bei BALB/c Mäusen.
J. Nat. Cancer Inst.
29, (1968), 1083 ff.

STASEK, V. — Ergebnisse der Strahlentherapie bei malignen Lymphomed.
Strahlenther.
133, (1967), 27-42.

STICH, W. — In: Barthelheimer Maurer
Diagnostik der Geschwulstkrankheiten.
Thieme Stuttgart (1962).

TESKE, H.J.
KUDLIK, P. — Zur Therapie der Weichteilsarkome.
Strahlenther.
125, (1964), 416-424.

TISCHENDORF, W. — Cytodiagnostik des Lymphknotenpunktates.
Ergeb. d. Inn. Med. und Kinderhk.
2, (1951), 183 ff.

WEISSHAAR, J. — Strahlenther.
107, (1958), 85-93.

WINSHIP, T. — Reticulum-cell sarcoma of the Thyreoid gland.
Brit. J. Cancer
9, (1954), 401.

WOENHAUS, H.J.
D. KLEMM
P. OBRECHT — Untersuchungen über die Verlängerung der Überlebenszeit von RF Mäusen mit Retothelsarkom durch Kombination von Strahlen- und Chemotherapie.
Klin. Wschr.
43, (1965), 793-794.

YOUNT, W.J.
H.E. FINKEL — Treatment of the refractory R-Sa.with low doses of Vincristine-sulfate.
J. Amer. Med. Ass.
197, (1967), 535 ff.

LEBENSLAUF

Am 10.5.1944 wurde ich in Falkenau an der Eger als Sohn des Dipl.-Kaufmanns Johann J. Plaß und seiner Ehefrau Anna, geb. Fleißner, geboren. Mein Vater verstarb 1947 in Adenstedt Krs. Alfeld. Hier wurde ich 1950 in die Volksschule eingeschult; nach 4 Jahren besuchte ich die Oberschule in Alfeld bis zu unserem Umzug nach Caldern Krs. Marburg im Jahre 1956. Ich wurde auf das Gymnasium Philippinum in Marburg umgeschult, wo ich im März 1963 meine Reifeprüfung ablegte. Anschließend leistete ich von 1963 bis April 1965 Wehrdienst bei der Bundeswehr. Im April 1965 begann ich mein Medizinstudium in Marburg, das ich im Januar 1971 nach 11 Semestern mit dem Staatsexamen abschloß. Ich arbeite als Assistent an der Universitäts-Strahlenklinik in Marburg. Seit 1967 bin ich verheiratet und habe zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten, die in den Jahren 1965 bis 1971 mit der Lehre an der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg beauftragt waren.

Für die Bereitstellung der Möglichkeiten zur Durchführung der vorstehenden Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Heß ganz besonders danken.

Mein Dank gilt auch allen anderen Mitarbeitern des Instituts, nicht zuletzt Herrn Dr. Popp, der mich bei der Auswertung des Zahlenmaterials unterstützte.